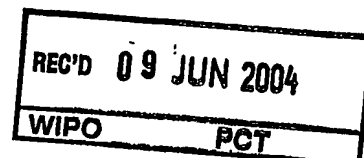




MINISTERIO  
DE CIENCIA  
Y TECNOLOGIA



Oficina Española  
de Patentes y Marcas



# CERTIFICADO OFICIAL

Por la presente certifico que los documentos adjuntos son copia exacta de la solicitud de PATENTE de INVENCION número 200300172, que tiene fecha de presentación en este Organismo el 23 de Enero de 2003.

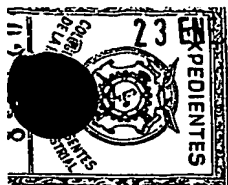
Madrid, 15 de Abril de 2004

El Director del Departamento de Patentes  
e Información Tecnológica.

P.D.

CARMEN LENCE REIJA

**PRIORITY  
DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



2363

Oficina Española  
de Patentes y Marcas

## INSTANCIA DE SOLICITUD

NÚMERO DE SOLICITUD

P200300172

## (1) MODALIDAD

☒ PATENTE DE INVENCION☐ MODELO DE UTILIDAD

## (2) TIPO DE SOLICITUD:

☐ ADICIÓN A LA PATENTE☐ SOLICITUD PROVISIONAL☐ CAMBIO DE MODALIDAD☐ TRANSFORMACIÓN SOLICITUD PATENTE EUROPEA☐ PCT: ENTRADA FASE NACIONAL

## (3) EXP. PRINCIPAL O DE ORIGEN

MODALIDAD

N.º SOLICITUD

FECHA SOLICITUD

FECHA Y HORA DE PRESENTACIÓN EN LA O.E.P.M.

03 ENE 23 11:24

FECHA Y HORA PRESENTACIÓN EN LUGAR DISTINTO O.E.P.M.

(4) LUGAR DE PRESENTACIÓN:

MADRID

CÓDIGO

[2][8]

## (5) SOLICITANTES: APELLIDOS O DENOMINACIÓN SOCIAL

ALMIRALL PRODESFARMA, S.A.

NOMBRE

NACIONALIDAD  
ESPAÑOLACÓDIGO PAÍS  
ES

DNI/CIF

CNAE

PYME

## (6) DATOS DEL PRIMER SOLICITANTE:

DOMICILIO RONDA DEL GENERAL MITRE, 151

LOCALIDAD BARCELONA

PROVINCIA

PAÍS RESIDENCIA ESPAÑA

NACIONALIDAD ESPAÑOLA

OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS  
Dpto. SECRETARÍA GENERAL  
REPROGRAFÍA  
Panamá, 1 - Madrid 28071

TELÉFONO

FAX

CORREO ELECTRÓNICO

CÓDIGO POSTAL

08022

CÓDIGO PAÍS

ES

CÓDIGO PAÍS

ES

## (7) INVENTORES:

APELLIDOS

NOMBRE

NACIONALIDAD

CÓDIGO

- 1- TERRICABRAS BELART
- 2- SEGARRA MATAMOROS
- 3- ALVAREZ-BUILLA GOMEZ
- 4- VAQUERO LOPEZ

EMMA  
VICTOR MANUEL  
JULIO  
JUAN JOSEESPAÑOLA  
ESPAÑOLA  
ESPAÑOLA  
ESPAÑOLAES  
ES  
ES  
ES

## (8)

☐ EL SOLICITANTE ES EL INVENTOR☒ EL SOLICITANTE NO ES EL INVENTOR O EL ÚNICO INVENTOR

## (9) MODO DE OBTENCIÓN DEL DERECHO:

☒ INVENC. LABORAL(1,2) ☒ CONTRATO(3-5) ☐ SUCESIÓN

## (10) TÍTULO DE LA INVENCION:

NUEVOS DERIVADOS DE 4-AMINOTIENO[2,3-d] PIRIMIDIN-6-CARBONITRILLO

## (11) EFECTUADO DEPÓSITO DE MATERIA BIOLÓGICA:

☐ SI ☒ NO

## (12) EXPOSICIONES OFICIALES: LUGAR

FECHA

## (13) DECLARACIONES DE PRIORIDAD:

PAÍS DE ORIGEN

CÓDIGO  
PAÍS

NÚMERO

FECHA

(14) EL SOLICITANTE SE ACOGE AL APLAZAMIENTO DE PAGO DE TASAS PREVISTO EN EL ART. 162. LEY 11/1986 DE PATENTES ☐

## (15) AGENTE/REPRESENTANTE NOMBRE Y DIRECCIÓN POSTAL COMPLETA. (SI AGENTE P.I., NOMBRE Y CÓDIGO)(RELLENÉSE, ÚNICAMENTE POR PROFESIONALES)

ALBERTO ELZABURU MARQUEZ (232(1)) Colegiado número 149

Miguel Ángel 21 28010 - Madrid España

## (16) RELACIÓN DE DOCUMENTOS QUE SE ACOMPAÑAN:

☒ DESCRIPCIÓN N.º DE PÁGINAS: 62☒ N.º DE REIVINDICACIONES: 18☐ DIBUJOS. N.º DE PÁGINAS:☐ LISTA DE SECUENCIAS N.º DE PÁGINAS:☒ RESUMEN☐ DOCUMENTO DE PRIORIDAD☐ TRADUCCIÓN DEL DOCUMENTO DE PRIORIDAD☒ DOCUMENTO DE REPRESENTACIÓN☐ JUSTIFICANTE DEL PAGO DE TASA DE SOLICITUD☐ HOJA DE INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA☐ PRUEBAS DE LOS DIBUJOS☐ CUESTIONARIO DE PROSPECCIÓN☐ OTROS

FIRMA DEL SOLICITANTE O REPRESENTANTE

ALBERTO ELZABURU MARQUEZ  
por mi compañero

(VER COMUNICACIÓN AL DORSO)

FIRMA DEL FUNCIONARIO

## NOTIFICACIÓN SOBRE LA TASA DE CONCESIÓN:

Se le notifica que esta solicitud se considerará retirada si no procede al pago de la tasa de concesión; para el pago de esta tasa dispone de tres meses a contar desde la publicación del anuncio de la concesión en el BOPI, más los diez días que establece el art.81 del R.D. 2245/1986.



# INSTANCIA DE SOLICITUD

NÚMERO DE SOLICITUD

P200100172

(1) MODALIDAD

☒ PATENTE DE INVENCION

☐ MODELO DE UTILIDAD

(2) TIPO DE SOLICITUD:

☐ ADICIÓN A LA PATENTE

☐ SOLICITUD PROVISIONAL

☐ CAMBIO DE MODALIDAD

☐ TRANSFORMACIÓN SOLICITUD PATENTE EUROPEA

☐ PCT: ENTRADA FASE NACIONAL

(3) EXP. PRINCIPAL O DE ORIGEN

MODALIDAD

N.º SOLICITUD

FECHA SOLICITUD

FECHA Y HORA DE PRESENTACIÓN EN LA O.E.P.M.

03 ENE 23 11:24

FECHA Y HORA PRESENTACIÓN EN LUGAR DISTINTO O.E.P.M.

(4) LUGAR DE PRESENTACIÓN:

MADRID

CÓDIGO

218

(5) SOLICITANTES: APELLIDOS O DENOMINACIÓN SOCIAL

NOMBRE

NACIONALIDAD

CÓDIGO PAÍS

DN/CIF

CNAE

PYME

(6) DATOS DEL PRIMER SOLICITANTE:

DOMICILIO

LOCALIDAD

PROVINCIA

PAÍS RESIDENCIA

NACIONALIDAD

TELÉFONO

FAX

CORREO ELECTRÓNICO

CÓDIGO POSTAL

CÓDIGO PAÍS

CÓDIGO PAÍS

(7) INVENTORES:

APELLIDOS

5- MINGUEZ ORTEGA

NOMBRE

JOSE MIGUEL

NACIONALIDAD

ESPAÑOLA

CÓDIGO

ES

(8)

☐ EL SOLICITANTE ES EL INVENTOR

☒ EL SOLICITANTE NO ES EL INVENTOR O EL ÚNICO INVENTOR

(9) MODO DE OBTENCIÓN DEL DERECHO:

☒ INVENC. LABORAL(1,2) ☒ CONTRATO (3-5) ☐ SUCESIÓN

(10) TÍTULO DE LA INVENCION:

(11) EFECTUADO DEPÓSITO DE MATERIA BIOLÓGICA:

☐ SI

☒ NO

(12) EXPOSICIONES OFICIALES: LUGAR

FECHA

(13) DECLARACIONES DE PRIORIDAD:

PAÍS DE ORIGEN

CÓDIGO PAÍS

NÚMERO

FECHA

(14) EL SOLICITANTE SE ACOGE AL APLAZAMIENTO DE PAGO DE TASAS PREVISTO EN EL ART. 162. LEY 11/1986 DE PATENTES ☐

(15) AGENTE/REPRESENTANTE NOMBRE Y DIRECCIÓN POSTAL COMPLETA. (SI AGENTE P.I., NOMBRE Y CÓDIGO)(RELLÉNESE, ÚNICAMENTE POR PROFESIONALES)

ALBERTO ELZABURU MARQUEZ (232(1)) Colegiado número 149

Miguel Ángel 21 28010 - Madrid España

(16) RELACIÓN DE DOCUMENTOS QUE SE ACOMPAÑAN:

☒ DESCRIPCIÓN N.º DE PÁGINAS: 62

☒ N.º DE REIVINDICACIONES: 18

☐ DIBUJOS. N.º DE PÁGINAS:

☐ LISTA DE SECUENCIAS N.º DE PÁGINAS:

☒ RESUMEN

☐ DOCUMENTO DE PRIORIDAD

☐ TRADUCCIÓN DEL DOCUMENTO DE PRIORIDAD

☒ DOCUMENTO DE REPRESENTACIÓN

☒ JUSTIFICANTE DEL PAGO DE TASA DE SOLICITUD

☐ HOJA DE INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA

☐ PRUEBAS DE LOS DIBUJOS

☐ CUESTIONARIO DE PROSPECCIÓN

☐ OTROS

FIRMA DEL SOLICITANTE O REPRESENTANTE

ALBERTO ELZABURU MARQUEZ  
por mí representante

(VER COMUNICACIÓN AL DORSO)

FIRMA DEL FUNCIONARIO

VOTIFICACIÓN SOBRE LA TASA DE CONCESIÓN:

Se le notifica que esta solicitud se considerará retirada si no procede al pago de la tasa de concesión; para el pago de esta tasa dispone de tres meses a contar desde la publicación del anuncio de la concesión en el BOPI, más los diez días que establece el art.81 del R.D. 2245/1986.



MINISTERIO  
DE CIENCIA  
Y TECNOLOGÍA



Oficina Española  
de Patentes y Marcas

NÚMERO DE SOLICITUD

P200000172

FECHA DE PRESENTACIÓN

23 Enero 2003

## RESUMEN Y GRÁFICO

RESUMEN (Máx. 150 palabras)

Nuevos derivados de 4-aminotieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo de fórmula (I):



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que los símbolos  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_4$  son como se especifica en la parte descriptiva. También se describe un procedimiento de preparación de dichos compuestos y su uso para tratar enfermedades mediante la inhibición de PDE7.

GRÁFICO

NO CUMPLIMENTAR LOS RECUADROS ENMARCADOS EN ROJO



(12)

# SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

(21) NÚMERO DE SOLICITUD  
**200300172**

(22) FECHA DE PRESENTACIÓN  
**23 Enero 2003**

(62) PATENTE DE LA QUE ES  
DIVISIONARIA

(31) NÚMERO

DATOS DE PRIORIDAD

(32) FECHA

(33) PAÍS

(71) SOLICITANTE (S) **ALMIRALL PRODESFARMA, S.A.**

DOMICILIO **Ronda del General Mitre, 151  
Barcelona - 08022, España**

NACIONALIDAD **Española**

(72) INVENTOR (ES) **1) EMMA TERRICABRAS BELART, 2) VICTOR MANUEL SEGARRA MATAMOROS, 3) JULIO ALVAREZ-BUILLA GOMEZ, 4) JUAN JOSE VAQUERO LOPEZ Y 5) JOSE MIGUEL MINGUEZ ORTEGA**

(51) Int. Cl.

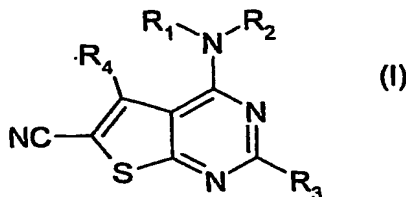
GRÁFICO (SÓLO PARA INTERPRETAR RESUMEN)

(54) TÍTULO DE LA INVENCION

**"NUEVOS DERIVADOS DE 4-AMINOTIENO[2,3-d] PIRIMIDIN-6-CARBONITRILLO"**

(57) RESUMEN

**Nuevos derivados de 4-aminotieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo de fórmula (I):**



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que los símbolos  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_4$  son como se especifica en la parte descriptiva. También se describe un procedimiento de preparación de dichos compuestos y su uso para tratar enfermedades mediante la inhibición de PDE7.

## NUEVOS DERIVADOS DE 4-AMINOTIENO[2,3-d]PIRIMIDIN-6-CARBONITRILLO

La presente invención se refiere a nuevos derivados de 4-aminotieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo, a procedimientos para su preparación y a composiciones farmacéuticas que los contienen. Estos compuestos son inhibidores potentes y selectivos de fosfodiesterasa 7 (PDE7) y por tanto son útiles en el tratamiento, prevención o supresión de estados patológicos, enfermedades y trastornos susceptibles de ser mejorados mediante la inhibición de PDE7.

Las fosfodiesterasas de nucleótidos cíclicos (PDE) comprenden una superfamilia de proteínas que comparten la capacidad de hidrolizar nucleótidos cíclicos como el cAMP (3'.5'-monofosfato de adenosina cíclico) y/o cGMP (3',5'-monofosfato de guanosina cíclico). Los nucleótidos cíclicos son segundos mensajeros intracelulares esenciales para integrar señales de muchos estímulos extracelulares (por ejemplo, hormonas, neurotransmisores) en respuestas celulares apropiadas. La inhibición de PDE conduce a un aumento en el nivel intracelular de nucleótidos cíclicos, que modulan muchas de las vías de señalización celular y, en algunos casos, conducen a efectos terapéuticos beneficiosos (*Trends in Medicinal Chemistry. Drug News Perspect Dec 2000 13 (10)*).

Las proteínas de la superfamilia de las fosfodiesterasas comparten al menos un 50% de homología en la secuencia y un dominio catalítico común. Entre las fosfodiesterasas, las homologías superiores al 65% definen las familias de fosfodiesterasas, en las que las proteínas muestran otras características estructurales comunes. Hasta la fecha, se han descrito 11 familias de fosfodiesterasas, incluyendo cada una uno o más genes y varias isoformas de proteínas. Por ejemplo, la familia PDE1 incluye al menos tres genes, PDE1A, PDE1B y PDE1C. PDE1A da lugar a dos isoformas, PDE1A1 y PDE1A2 que tienen distinta distribución en los tejidos (*Dousa. 1999. Kidney International 55: 29-62*).

Los miembros de la familia PDE7 hidrolizan de forma específica el cAMP con una alta afinidad ( $K_m \sim 0,2 \mu M$ ). A diferencia de otras fosfodiesterasas específicas del cAMP como PDE3 y PDE4, las proteínas de la familia PDE7 no se ven inhibidas por el cGMP. El primer miembro de la familia de PDE7, PDE7A2, se identificó en 1993 (*Michaeli et al. J Biol Chem. 1993 Jun 15;268(17):12925-32*). Hasta ahora se han descrito dos genes y hasta cinco isoformas (*Han et al. J Biol Chem. 1997 Jun 27;272(26):16152-7; Hetman et*

*al. Proc Natl Acad Sci U S A. 2000 Jan 4;97(1):472-6; Sasaki et al. Biochem Biophys Res Commun. 2000 May 19;271(3):575-83; US-6146876).*

Las isoformas de PDE7 se expresan en muchos tejidos humanos diferentes, incluyendo  
5 las células epiteliales de las vías respiratorias, el cerebro, el corazón, el hígado, el  
páncrea la glándula tiroides, el músculo esquelético y el tejido linfoide (*Miró et al.*  
*Synapse. 2001 Jun;40(3):201-14.; Fuhrmann et al. Am J Respir Cell Mol Biol. 1999*  
*Feb;20(2):292-302; Gardner et al. Biochem Biophys Res Commun. 2000 May*  
*27;272(1):186-92; Han et al. J Biol Chem. 1997 Jun 27;272(26):16152-7; Bloom & Beavo.*  
10 *Proc Natl Acad Sci U S A. 1996 Nov 26;93(24):14188-92.; Hoffmann et al. Cell Biochem*  
*Biophys. 1998;28(2-3):103-13.).*

Entre las isoformas de PDE7A, la proteína PDE7A1 se expresa en los linfocitos B y T. En  
particular, en los linfocitos CD4+ T, se ha demostrado que la PDE7A1 es necesaria para  
15 la activación celular después de la estimulación dependiente del receptor de los linfocitos  
T (*Lee et al. Cell Signal. 2002 Mar;14(3):277-84; Nakata et al. Clin Exp Immunol. 2002*  
*Jun;128(3):460-6; Lee et al. Cell Signal. 2002 Mar;14(3):277-84; Glavas et al. Proc Natl*  
*Acad Sci U S A. 2001 May 22;98(11):6319-24. Li et al. Science. 1999 Feb*  
*5;283(5403):848-51; Kanda et al. Biochem Pharmacol. 2001 Aug 15;62(4):495-507).*  
20 Aunque las isoformas de las PDE3 y PDE4 también se expresan en los linfocitos T, solo  
las PDE4 y PDE7 parecen ser relevantes para la respuesta funcional de estas células  
(*Giembycz et al. Br J Pharmacol. 1996 Aug;118(8):1945-58).*

También se ha demostrado que el aumento de los niveles de cAMP en células de  
25 leucemia usando inhibidores de PDE4 puede dar como resultado la inducción de  
apoptosis o muerte celular programada que conduce a un efecto terapéutico útil para el  
tratamiento de leucemia linfocítica crónica (*Lerner et al. Leuk Lymphoma. 2000 Mar;37(1-*  
*2):39-51; Kim & Lerner. Blood. 1998 Oct 1;92(7):2484-94.).*

30 A la vista de la distribución en los tejidos y el papel funcional de las proteínas PDE7, se  
han descrito inhibidores de PDE7 de diversas estructuras químicas para el tratamiento o  
prevención de estados patológicos, enfermedades y trastornos susceptibles de ser  
mejorados mediante la inhibición de proteínas PDE7 tales como asma, dermatitis atópica,  
enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad de Crohn, diabetes tipo I y tipo II,  
35 leucemia linfoide y otras formas de cáncer, esclerosis múltiple, rechazo de aloinjerto tras

trasplante de organos, psoriasis, artritis reumatoide y colitis ulcerosa. En particular, dada su relevancia para la función de los linfocitos T, los inhibidores de PDE7 pueden ser útiles para el tratamiento de enfermedades inmunes mediadas por linfocitos T y para el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias. Véase, por ejemplo, **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, 11 (2001) 1081-1083; **J. Med. Chem.**, 2000, 43, 683-689; Drug Data Report 2002, 24(1): 76 / WO 01/74786 A1 ; Drug Data Report 2002, 24(7): 639 / WO 02/28847 A1; Drug Data Report 2002, 24(8): 703 / WO 02/40449 A1; Drug Data Report 2002, 24(3): 262 / WO 01/98274 A2.

- 10 Hasta ahora ningún compuesto que tenga capacidad de inhibición de PDE7 ha llegado al mercado aunque algunos se han ensayado biológicamente.

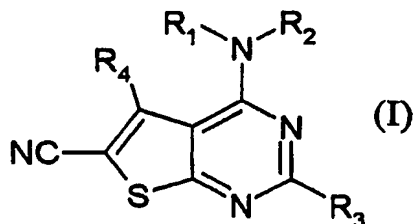
- 15 A pesar del gran número de inhibidores potentes y selectivos disponibles para otras PDE como PDE4 y PDE5, algunos de los cuales están sometidos a evaluación clínica, existe la necesidad de potentes inhibidores de PDE7, de forma específica los que sean eficaces en bajas concentraciones, con preferencia en el intervalo nanomolar.

- Los autores de la presente invención han descubierto que una nueva serie de derivados de 4-aminotieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo son potentes inhibidores de las enzimas PDE7 y por tanto son útiles en el tratamiento o prevención de estados patológicos, enfermedades y trastornos susceptibles de ser mejorados mediante la inhibición de enzimas PDE7, tales como asma, dermatitis atópica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad de Crohn, diabetes tipo I y tipo II, leucemia linfocítica y otras formas de cáncer, esclerosis múltiple, rechazo de aloinjerto tras trasplante de organos, psoriasis, artritis reumatoide y colitis ulcerosa. En particular, dada su relevancia para la función de los linfocitos T, los inhibidores de PDE7 pueden ser útiles para el tratamiento de enfermedades inmunes mediadas por linfocitos T.

- 30 Los compuestos de la presente invención también se pueden usar combinados con otros fármacos conocidos por ser eficaces en el tratamiento de dichas enfermedades. Por ejemplo, pueden ser usados en combinación con uno o más compuestos seleccionados entre inhibidores de PDE4, antagonistas de receptores de adenosina  $A_{2A}$ , antiinflamatorios no esteroides (AINEs), inhibidores de COX-2, inhibidores del factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) y esteroides.



Por consiguiente, la presente invención proporciona nuevos compuestos de fórmula (I)



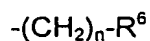
5

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en la que

- $R_1$  y  $R_2$  bien

(a) representan independientemente :

- 10 (i) un átomo de hidrógeno
- (ii) un grupo seleccionado de un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más, por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4, sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos hidroxilo, alcoxi, arilo, alquilo, carboxilo, oxo, amino, mono- o di-alquilamino;
- 15 (iii) un grupo de fórmula

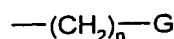


20 en la que n es un número entero de 0 a 4 y  $R^6$  representa un grupo cicloalquilo o cicloalquenilo

o bien

- 25 (b)  $R_1$  y  $R_2$  forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo de 3 a 8 miembros que comprende de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, estando dicho anillo opcionalmente sustituido con uno o más, por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos alquilo, hidroxilo, alcoxi, acilo, hidroxycarbonilo, alcoxycarbonilo, alquilenodioxo, amino, mono- o di-alquilamino, mono- o di-alquilaminoacilo, nitro, ciano o trifluorometilo;
- 30

- R<sub>3</sub> es un grupo de fórmula



5 en la que n es un número entero de 0 a 4 y G representa un grupo arilo o heteroarilo  
bicíclico que comprende de cero a cuatro heteroátomos, estando dicho grupo  
opcionalmente sustituido con uno o más, por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes  
seleccionados de:

- (i) átomos de halógeno;
- 10 (ii) grupos alquilo y alquileo, que están opcionalmente sustituidos con uno  
o más, por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados de átomos  
de halógeno; y
- (iii) grupos fenilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi, alquilenodioxi, ariloxi,  
alquiltio, amino, mono- o di-alquilamino, acilamino, nitro, acilo,  
15 hidroxicarbonilo, alcóxicarbonilo, ciano, difluorometoxi o trifluorometoxi;

- R<sub>4</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo o arilo

En los documentos WO98/06722, WO00/59912, WO02/49650 se han descrito ciertos  
derivados de aminotieno[2,3-d]pirimidin de estructura similar, que no entran dentro del  
20 alcance de la presente invención.

Otros aspectos de la presente invención son a) un procedimiento para la preparación de  
los compuestos, b) composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de  
dichos compuestos, c) el uso de dichos compuestos en la fabricación de un medicamento  
25 para el tratamiento de enfermedades susceptibles de mejora mediante la inhibición de  
fosfodiesterasas-7 (PDE7), y d) métodos de tratamiento de enfermedades susceptibles  
de alivio mediante la inhibición de fosfodiesterasas 7 (PDE7), comprendiendo dichos  
métodos la administración de los compuestos de la invención a un sujeto que necesite  
tratamiento.

30

Tal y como se usa en la presente memoria, el término alquilo incluye radicales lineales o  
ramificados, opcionalmente sustituidos, que tienen de 1 a 20 átomos de carbono o, con  
preferencia, de 1 a 12 átomos de carbono. Más preferiblemente, los radicales alquilo son

"alquilo inferior" que tienen de 1 a 8, con preferencia, de 1 a 6 y más preferiblemente, de 1 a 4 átomos de carbono.

5 Los ejemplos incluyen los radicales metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, isopentilo, 1-etilpropilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, n-hexilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo e iso-hexilo.

10 Cuando se menciona que los radicales alquilo pueden ser opcionalmente sustituidos se pretende incluir los radicales alquilo lineales o ramificados tal como se define anteriormente, que pueden estar no sustituidos o sustituidos en cualquier posición con uno o más sustituyentes, por ejemplo con 1, 2 o 3 sustituyentes. Cuando están presentes dos o más sustituyentes, cada sustituyente puede ser igual o distinto.

15 El sustituyente o sustituyentes pueden ser de forma típica átomos de halógeno, preferiblemente átomos de fluor, y grupos hidroxilo o radicales alcoxi no sustituidos.

20 Tal y como se usa en la presente memoria, el término alqueno incluye radicales mono- o poliinsaturados lineales o ramificados, opcionalmente sustituidos que tienen de 2 a 20 átomos de carbono, con preferencia, de 2 a 12 átomos de carbono. El término alqueno incluye radicales que tienen orientaciones "cis" y "trans" o, como alternativa, orientaciones "E" y "Z". Más preferiblemente, los radicales alqueno son radicales "alqueno inferior" que tienen de 2 a 8, preferiblemente de 2 a 6 y, más preferiblemente, de 2 a 4 átomos de carbono. Se prefiere particularmente que los radicales alqueno sean mono o  
25 diinsaturados.

Los ejemplos incluyen radicales vinilo, alilo, 1-propeno, isopropeno, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo y 4-pentenilo.

30 Cuando se menciona que los radicales alqueno pueden estar opcionalmente sustituidos se pretende incluir radicales alqueno lineales o ramificados como se han definido antes, que pueden estar no sustituidos o sustituidos en cualquier posición con uno o más sustituyentes, por ejemplo, con 1, 2 ó 3 sustituyentes. Cuando están presentes dos o más sustituyentes, cada sustituyente puede ser igual o distinto.

El sustituyente o sustituyentes pueden ser de forma típica átomos de halógeno, con preferencia, átomos de flúor, grupos hidroxilo o radicales alcoxi no sustituidos.

5 Tal y como se usa en la presente memoria, el término alquinilo incluye radicales mono- o poliinsaturados lineales o ramificados, opcionalmente sustituidos que tienen de 2 a 20 átomos de carbono, con preferencia, de 2 a 12 átomos de carbono. Más preferiblemente, los radicales alquinilo son radicales "alquinilo inferior" que tienen de 2 a 8, preferiblemente de 2 a 6 y, más preferiblemente, de 2 a 4 átomos de carbono. Se prefiere particularmente que los radicales alquinilo sean mono o diinsaturados.

10

Los ejemplos incluyen radicales 1-propinilo, 2-propinilo 1-butinilo, 2-butinilo y 3-butinilo.

15 Cuando se menciona que los radicales alquinilo pueden estar opcionalmente sustituidos se pretende incluir radicales alquinilo lineales o ramificados como se han definido antes, que pueden estar no sustituidos o sustituidos en cualquier posición con uno o más sustituyentes, por ejemplo, con 1, 2 ó 3 sustituyentes. Cuando están presentes dos o más sustituyentes, cada sustituyente puede ser igual o distinto.

20 El sustituyente o sustituyentes pueden ser de forma típica átomos de halógeno, con preferencia, átomos de flúor, grupos hidroxilo o radicales alcoxi no sustituidos.

25 Tal y como se usa en la presente memoria, el término alquileo incluye restos alquilo-divalentes que, de forma típica, tienen de 1 a 6, por ejemplo, de 1 a 4, átomos de carbono.

30

Ejemplos de radicales alquileo  $C_1$ - $C_4$  incluyen radicales metileno, etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno. Los grupos alquileo están de forma típica no sustituidos.

35 Cuando está presente un radical alquileo como sustituyente en otro radical, se considerará que es un único sustituyente, y no como un radical formado por dos sustituyentes.

Tal y como se usa en la presente memoria, un grupo alquilendioxi es un grupo alquileo tal como se define anteriormente que está ligado a dos átomos de oxígeno.

35

Tal y como se usa en la presente memoria, el término alcoxi (o alquiloxi) incluye radicales que contienen grupos oxi lineales o ramificados, opcionalmente sustituidos que tienen cada uno porciones alquilo de 1 a 10 átomos de carbono. Los radicales alcoxi más preferidos son "alcoxi inferior" que tiene de 1 a 8, preferiblemente de 1 a 6 y, más preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono. Un grupo alcoxi está de forma típica no sustituido o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre átomos de halógeno y grupos hidroxí. Preferiblemente está no sustituido.

Los radicales alcoxi preferidos incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, trifluorometoxi, difluorometoxi, hidroximetoxi, 2-hidroxietoxi y 2-hidroxipropoxi.

Tal y como se usa en la presente memoria, el término alquiltio incluye radicales que contienen un radical alquilo lineal o ramificado, opcionalmente sustituido, de 1 a 10 átomos de carbono unido a un átomo de azufre divalente. Los radicales alquiltio más preferidos son radicales "alquiltio inferior" que tienen de 1 a 8, preferiblemente de 1 a 6 y, más preferiblemente, de 1 a 4 átomos de carbono. Un grupo alquiltio está de forma típica no sustituido o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre átomos de halógeno y grupos hidroxí. Preferiblemente está no sustituido.

Los radicales alquiltio opcionalmente sustituidos preferidos incluyen metiltio, etiltio, n-propiltio, i-propiltio, n-butiltio, sec-butiltio, terc-butiltio, trifluorometiltio, difluorometiltio, hidroximetiltio, 2-hidroxietiltio y 2-hidroxipropiltio.

Tal y como se usa en la presente memoria, el término monoalquilamino incluye radicales que contienen un radical alquilo lineal o ramificado, opcionalmente sustituido, de 1 a 10 átomos de carbono, unido a un radical -NH- divalente. Los radicales monoalquilamino más preferidos son radicales "monoalquilamino inferior" que tienen de 1 a 8, preferiblemente de 1 a 6 y, más preferiblemente, de 1 a 4 átomos de carbono. Un grupo monoalquilamino está de forma típica no sustituido o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre átomos de halógeno y grupos hidroxí. Preferiblemente está no sustituido.

Los radicales monoalquilamino opcionalmente sustituidos preferidos incluyen metilamino, etilamino, n-propilamino, i-propilamino, n-butilamino, sec-butilamino, terc-butilamino, trifluorometilamino, difluorometilamino, hidroximetilamino, 2-hidroxietilamino y 2-hidroxipropilamino.

5

Tal y como se usa en la presente memoria, el término dialquilamino incluye radicales que contienen un átomo de nitrógeno trivalente con dos radicales alquilo lineales o ramificados, opcionalmente sustituidos, de 1 a 10 átomos de carbono unidos a los mismos. Los radicales dialquilamino más preferidos son radicales "dialquilamino inferior" que tienen de 1 a 8, preferiblemente de 1 a 6 y, más preferiblemente, de 1 a 4 átomos de carbono en cada radical alquilo. Un grupo dialquilamino está de forma típica no sustituido o sustituido, en cada uno de los radicales alquilo, con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre átomos de halógeno y grupos hidroxil. Preferiblemente está no sustituido.

15

Los radicales dialquilamino opcionalmente sustituidos preferidos incluyen dimetilamino, dietilamino, metil(etil)amino, di(n-propil)amino, n-propil(metil)amino, n-propil(etil)amino, di(i-propil)amino, i-propil(metil)amino, i-propil(etil)amino, di(n-butil)amino, n-butil(metil)amino, n-butil(etil)amino, n-butil(i-propil)amino, di(sec-butil)amino, sec-butil(metil)amino, sec-butil(etil)amino, sec-butil(n-propil)amino, sec-butil(i-propil)amino, di(terc-butil)amino, terc-butil(metil)amino, terc-butil(etil)amino, terc-butil(n-propil)amino, terc-butil(i-propil)amino, trifluorometil(metil)amino, trifluorometil(etil)amino, trifluorometil(n-propil)amino, trifluorometil(i-propil)amino, trifluorometil(n-butil)amino, trifluorometil(sec-butil)amino, difluorometil(metil)amino, difluorometil(etil)amino, difluorometil(n-propil)amino, difluorometil(i-propil)amino, difluorometil(n-butil)amino, difluorometil(sec-butil)amino, difluorometil(terc-butil)amino, difluorometil(trifluorometil)amino, hidroximetil(metil)amino, etil(hidroximetil)amino, hidroximetil(n-propil)amino, hidroximetil(i-propil)amino, n-butil(hidroximetil)amino, sec-butil(hidroximetil)amino, terc-butil(hidroximetil)amino, difluorometil(hidroximetil)amino, hidroximetil(trifluorometil)amino, hidroxietil(metil)amino, etil(hidroxietil)amino, hidroxietil(n-propil)amino, hidroxietil(i-propil)amino, n-butil(hidroxietil)amino, sec-butil(hidroxietil)amino, terc-butil(hidroxietil)amino, difluorometil(hidroxietil)amino, hidroxietil(trifluorometil)amino, hidroxipropil(metil)amino, etil(hidroxipropil)amino, hidroxipropil(n-propil)amino, hidroxipropil(i-propil)amino, n-butil(hidroxipropil)amino, sec-butil(hidroxipropil)amino, terc-butil(hidroxipropil)amino, difluorometil(hidroxipropil)amino y hidroxipropil(trifluorometil)amino.

35

Tal y como se usa en la presente memoria, el término hidroxialquilo incluye radicales alquilo lineales o ramificados que tienen de 1 a 10 átomos de carbono, pudiendo estar uno cualquiera de los cuales sustituido con uno o más radicales hidroxilo.

- 5 Ejemplos de tales radicales incluyen hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, hidroxibutilo e hidroxihexilo.

- 10 Tal y como se usa en la presente memoria, el término alcoxicarbonilo incluye radicales alquilo lineales o ramificados, opcionalmente sustituidos, que tienen cada uno porciones alquilo de 1 a 10 átomos de carbono y están unidos a un radical oxicarbonilo. Los radicales alcoxicarbonilo más preferidos son radicales "alcoxicarbonilo inferior" que tienen de 1 a 8, preferiblemente de 1 a 6 y, más preferiblemente, de 1 a 4 átomos de carbono. Un grupo alcoxicarbonilo está de forma típica no sustituido o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre átomos de halógeno y grupos hidroxilo. Preferiblemente  
15 está no sustituido.

- Los radicales alcoxicarbonilo opcionalmente sustituidos preferidos incluyen metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, n-propoxicarbonilo, i-propoxicarbonilo, n-butoxicarbonilo, sec-butoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, trifluorometoxicarbonilo, difluorometoxicarbonilo,  
20 hidroximetoxicarbonilo, 2-hidroxietoxicarbonilo y 2-hidroxipropoxicarbonilo.

- Tal y como se usa en la presente memoria, el término acilo incluye radicales lineales o ramificados, opcionalmente sustituidos, que tienen de 1 a 20 átomos de carbono o, con preferencia, de 1 a 12 átomos de carbono unidos a un radical carbonilo. Más  
25 preferiblemente los radicales acilo son radicales "acilo inferior" que tienen de 2 a 8, preferiblemente de 2 a 6 y, más preferiblemente, de 2 a 4 átomos de carbono. Así, de forma típica es un radical de fórmula -COR. Los grupos acilo están de forma típica no sustituidos.

- 30 Los radicales acilo opcionalmente sustituidos preferidos incluyen acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, isovalerilo, pivaloilo, valerilo, laurilo, miristilo, estearilo y palmitilo.

Tal y como se usa en la presente memoria, un grupo alcoxiacilo es un grupo alcoxi, tal como se define anteriormente, unido a un grupo acilo tal como se define anteriormente.

Tal y como se usa en la presente memoria, un grupo acilamino es un grupo acilo, tal como se define anteriormente, unido a un grupo amino.

5 Tal y como se usa en la presente memoria, un grupo mono- o di-alquilaminoacilo es un grupo mono- o di-alquilamino, tal como se define anteriormente, unido a un grupo acilo tal como se define anteriormente.

10 Tal y como se usa en la presente memoria, el término radical arilo incluye de forma típica un radical arilo C<sub>5</sub>-C<sub>14</sub> monocíclico o policíclico tal como fenilo, naftilo, antranilo y fenantrilo. Se considera que un radical policíclico es un radical arilo si al menos uno de los ciclos es un arilo.

15 Un radical arilo puede estar no sustituido o sustituido por uno o más, por ejemplo por 1, 2 3 o 4 sustituyentes. Cuando un radical arilo tiene 2 o más sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes. Los sustituyentes se seleccionan de forma típica entre los átomos de halógeno, los grupos fenilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi, alquilendioxi, ariloxi, alquiltio, amino, mono- o di-alquilamino, acilamino, nitro, acilo, hidroxycarbonilo, alcoxycarbonilo, ciano, difluorometoxi, trifluorometoxi y los grupos alquilo y alquilo que están a su vez no sustituidos o sustituidos por uno o más átomos de halógeno. Cuando  
20 un grupo fenilo está presente como sustituyente, de forma típica solamente uno de dichos sustituyentes fenilo está presente. Los sustituyentes preferidos en un grupo arilo son los átomos de halógeno, los grupos alcoxi no sustituidos C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, los grupos alquilo no sustituidos C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, los grupos nitro, los grupos trifluorometilo, los grupos alquilendioxi no sustituidos C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, y los grupos alcoxycarbonilo no sustituidos en los que la parte alquilo  
25 tiene de 1 a 4 átomos de carbono.

Tal y como se usa en la presente memoria, el término ariloxi incluye los grupos arilo conectados a un átomo de oxígeno.

30 Tal y como se usa en la presente memoria, el término radical heteroarilo incluye un sistema de anillo de 5 a 14 miembros monocíclico o policíclico que comprende al menos un anillo heteroaromático y que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S y N. Un radical heteroarilo puede ser un anillo simple o dos o más anillos condensados en los que al menos un anillo contiene un heteroátomo. Se considera que un radical  
35 policíclico es un radical heteroarilo si al menos uno de los ciclos es un heteroarilo.





Los ejemplos incluyen radicales piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, furilo, oxadiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tienilo, pirrolilo, piridinilo, benzotiazolilo, indolilo, indazolilo, purinilo, quinolilo, isoquinolilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, quinolizínilo, cinnolinilo, triazolilo, indolizínilo, indolinilo, 5 isoindolinilo, isoindolilo, indolilo, indazolilo, purinilo, imidazolidinilo, pteridinilo y pirazolilo.

Los radicales preferidos son oxadiazolilo, oxazolilo, piridilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tienilo, furanilo, pirazinilo y pirimidinilo.

- 10 Un radical heteroarilo puede estar no sustituido o sustituido por uno o más, por ejemplo por 1, 2, 3 o 4 sustituyentes. Cuando un radical heteroarilo tiene 2 o más sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes. Los sustituyentes se seleccionan de forma típica entre los átomos de halógeno, los grupos fenilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi, alquilendioxi, ariloxi, alquiltio, amino, mono- o di-alquilamino, acilamino, nitro, acilo, 15 hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo, ciano, difluorometoxi, trifluorometoxi y los grupos alquilo y alquileo que están a su vez no sustituidos o sustituidos por uno o más átomos de halógeno. Cuando un grupo fenilo está presente como sustituyente, de forma típica solamente uno de dichos sustituyentes fenilo está presente. Los sustituyentes preferidos en un grupo heteroarilo son los átomos de halógeno, los grupos alcoxi no sustituidos C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, los grupos alquilo no sustituidos C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, los grupos nitro, los grupos trifluorometilo, los grupos alquilendioxi no sustituidos C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, y los grupos alcoxicarbonilo no sustituidos en los que la parte alquilo tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Preferiblemente los grupos heteroarilo están no sustituidos. 20
- 25 Tal y como se usa en la presente memoria, el término cicloalquilo incluye radicales carbocíclicos saturados y, a no ser que se indique de otro modo, un radical cicloalquilo tiene de forma típica de 3 a 7 átomos de carbono.

- Los ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. 30 Preferiblemente, es ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Un radical cicloalquilo puede estar no sustituido o sustituido y de forma típica está no sustituido. Cuando un radical cicloalquilo tiene 2 o más sustituyentes, éstos pueden ser iguales o diferentes.

Tal y como se usa en la presente memoria, el término cicloalquenilo incluye radicales carbocíclicos parcialmente insaturados y, a no ser que se indique de otro modo, un radical cicloalquenilo tiene de forma típica de 3 a 7 átomos de carbono.

5 Los ejemplos incluyen ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo y cicloheptenilo. Preferiblemente, es ciclopentenilo o ciclohexenilo. Un radical cicloalquenilo puede estar no sustituido o sustituido y de forma típica está no sustituido. Cuando un radical cicloalquenilo tiene 2 o más sustituyentes, éstos pueden ser iguales o diferentes.

10 Tal y como se usa en la presente memoria, algunos de los átomos, radicales, restos, cadenas o ciclos presentes en las estructuras generales de la invención están "opcionalmente sustituidos". Esto significa que estos átomos, radicales, restos, cadenas o ciclos pueden estar no sustituidos o sustituidos en cualquier posición con uno o más, por ejemplo, con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes, por lo cual los átomos de hidrógeno unidos a los  
15 átomos, radicales, restos, cadenas o ciclos no sustituidos están reemplazados por átomos, radicales, restos, cadenas o ciclos químicamente aceptables. Cuando están presentes dos o más sustituyentes, cada sustituyente puede ser igual o diferente.

De forma típica, cuando un radical cíclico tiene un puente con un radical alquileo, el  
20 radical de puente está unido al anillo en átomos no adyacentes.

Tal y como se usa en la presente memoria, el término átomo de halógeno incluye un átomo de cloro, flúor, bromo o yodo, de forma típica un átomo de flúor, cloro o bromo, lo más preferible cloro o flúor. Cuando el término halo se usa como prefijo tiene el mismo  
25 significado.

Los compuestos que contienen uno o más centros quirales se pueden usar en forma enantioméricamente o diastereoisoméricamente pura, o en forma de una mezcla de isómeros.

30

Tal y como se usa en la presente memoria, el término sal farmacéuticamente aceptable incluye sales con un ácido o base farmacéuticamente aceptable. Los ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácido clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, difosfórico, bromhídrico, yodhídrico y nítrico y ácidos  
35 orgánicos, por ejemplo, ácido cítrico, fumárico, maleico, málico, mandélico, ascórbico,

oxálico, succínico, tartárico, benzoico, acético, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico y p-toluenosulfónico. Las bases farmacéuticamente aceptables incluyen hidróxidos de metales alcalinos (por ejemplo, sodio o potasio) y de metales alcalino-térreos (por ejemplo, calcio o magnesio) y bases orgánicas, por ejemplo, alquilaminas, arilalquilaminas y aminas heterocíclicas.

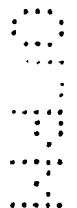
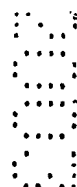
Los compuestos individuales particulares de la invención incluyen:

- 10 4-(4-Etilpiperazin-1-il)-5-metil-2-feniltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo
- 4-(4-Etilpiperazin-1-il)-2-(4-metoxifenil)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo
- 4-(Dietilamino)-5-metil-2-feniltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo
- 15 5-Metil-2-fenil-4-piperidin-1-iltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo
- 5-Metil-2-(4-nitrofenil)-4-piperidin-1-iltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo
- 20 2-(4-Metoxifenil)-5-metil-4-piperidin-1-iltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo
- 5-Metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(4-nitrofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo
- 5-Metil-2-fenil-4-piperazin-1-iltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo
- 25 2-(4-Metoxifenil)-5-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)tieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo
- 4-(Dietilamino)-2-(4-metoxifenil)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo
- 30 2-(4-Metoxifenil)-5-metil-4-pirrolidin-1-iltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo
- 2-(4-Metoxifenil)-5-metil-4-piperazin-1-iltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo
- 5-Metil-2-(4-nitrofenil)-4-piperazin-1-iltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo
- 35 4-(Dibutilamino)-2-(4-metoxifenil)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

- 2-(4-Clorofenil)-5-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)tieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo
- 2-(3,4-Dimetoxifenil)-5-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)tieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo
- 5 4-[Etil(metil)amino]-2-(4-metoxifenil)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo
- 4-(Dietilamino)-5-metil-2-(4-nitrofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo
- 10 2-(4-Clorofenil)-4-(dietilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo
- 4-(Dietilamino)-2-(3,4-dimetoxifenil)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo
- 4-(Dimetilamino)-2-(4-metoxifenil)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo
- 15 2-(4-Metoxifenil)-5-metil-4-morfolin-4-iltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo
- 2-(4-Clorofenil)-5-metil-4-morfolin-4-iltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo
- 20 2-(4-Metoxifenil)-5-metil-4-[metil(prop-2-inil)amino]tieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo
- 4-[(2-Hidroxietil)(metil)amino]-2-(4-metoxifenil)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo
- 2-(3,4-Dimetoxifenil)-4-[etil(metil)amino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo
- 25 5-Metil-2-(4-metilfenil)-4-(4-metilpiperazin-1-il)tieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo
- 4-(Dietilamino)-5-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]tieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo
- 30 4-[Alil(metil)amino]-2-(4-metoxifenil)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo
- 2-(3,4-Dimetoxifenil)-4-[(2-hidroxietil)(metil)amino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo
- 35 2-(3,4-Dimetoxifenil)-5-metil-4-morfolin-4-iltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo



- 5-Metil-2-(4-metilfenil)-4-morfolin-4-iltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo
- 5-Metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-[4-(trifluorometil)fenil]tieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo
- 5 2-(1,3-Benzodioxol-5-il)-5-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)tieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo
- 4-(Dietilamino)-5-metil-2-(4-metilfenil)tieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo
- 10 2-(1,3-Benzodioxol-5-il)-4-(dietilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo
- 2-(1,3-Benzodioxol-5-il)-5-metil-4-morfolin-4-iltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo
- 4-[Etil(metil)amino]-5-metil-2-piridin-4-iltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo
- 15 4-[Etil(metil)amino]-5-metil-2-(3,4,5-trimetoxifenil)tieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo
- 2-Bencil-5-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)tieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo
- 20 5-Metil-4-morfolin-4-il-2-piridin-4-iltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo
- 4-[(2-Hidroxietil)(metil)amino]-5-metil-2-piridin-4-iltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo
- 2-(1,3-Benzodioxol-5-il)-4-[(2-hidroxietil)(metil)amino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-
- 25 carbonitrilo
- 4-[(2-Hidroxietil)(metil)amino]-5-metil-2-(4-metilfenil)tieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo
- 4-(Dietilamino)-5-metil-2-piridin-4-iltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo
- 30 2-(3,4-Dimetoxifenil)-4-(dimetilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo
- 2-(3,4-Dimetoxifenil)-5-metil-4-(propilamino)tieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo
- 35 4-(Dietilamino)-5-metil-2-(3,4,5-trimetoxifenil)tieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo



2-Bencil-4-(dietilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

5-Metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-feniltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

5

5-Metil-4-morfolin-4-il-2-(3,4,5-trimetoxifenil)tieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

4-[(2-Hidroxietil)metilamino]-5-metil-2-(3,4,5-trimetoxifenil)tieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

10

2-(3,5-Dimetoxifenil)-5-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)tieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

4-Dietilamino-2-(3,5-dimetoxifenil)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

15

2-(3,5-Dimetoxifenil)-4-(etilmetilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

Éster metílico del ácido 4-(6-ciano-4-dietilamino-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-2-il)-benzoico

Éster metílico del ácido 4-[6-ciano-4-(etilmetilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-2-il]-benzoico

20

2-Bencil-5-metil-4-morfolin-4-il-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

2-Bencil-4-[(2-hidroxietil)metilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

25

5-Metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)tieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

30 Conforme a una realización de la presente invención en los compuestos de fórmula (I)  $R_1$  y  $R_2$  bien:

(a) representan independientemente átomos de hidrógeno o grupos seleccionados de grupos alquilo, alquenilo o alquinilo con 1 a 4 átomos de

carbono y que están opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos hidroxilo o grupos cicloalquilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono;

o bien

- 5 (b)  $R_1$  y  $R_2$  forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo de 4 a 6 miembros que comprende de 1 a 2 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, estando dicho anillo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo  $C_1-C_4$  que están a su vez no sustituidos o sustituidos por uno o más grupos hidroxilo;

10 Preferiblemente,  $R_1$  y  $R_2$  bien:

- 15 (a) representan independientemente grupos seleccionados entre grupos alquilo, alquenoilo o alquinoilo que tienen entre 1 y 4 átomos de carbono y que pueden estar opcionalmente sustituidos con un grupo hidroxilo o cicloalquilo que tiene entre 3 y 6 átomos de carbono: o

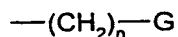
- 20 (b)  $R_1$  y  $R_2$  forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo de 4 a 6 miembros que incluye 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, estando el anillo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo  $C_1-C_4$  que están a su vez no sustituidos o sustituidos con un grupo hidroxilo.

25 De forma más preferida  $R_1$  bien a) representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o b) forma junto con  $R_2$  y el átomo de nitrógeno al que están ambos unidos un anillo de 4 a 6 miembros que incluye 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno y oxígeno, estando el anillo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre grupos alquilo o acilo;

30 También de forma preferida  $R_2$  bien a) representa un grupo seleccionado entre grupos alquilo, alquenoilo, alquinoilo, cicloalquilo, hidroxialquilo y di-alquilamino o b) forma junto con  $R_1$  y el átomo de nitrógeno al que están ambos unidos un anillo de 4 a 6 miembros que incluye 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno y oxígeno, estando el anillo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre grupos alquilo o acilo;

35

En otra realización de la presente invención  $R_3$  representa un grupo de fórmula



en la que  $n$  es un número entero de 0 a 4 y  $G$  representa un grupo arilo o heteroarilo monocíclico que comprende de cero a un heteroátomos, estando dicho grupo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más, por ejemplo, 1, 2, 3 o 4, sustituyentes seleccionados de:

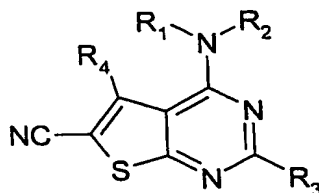
- (i) átomos de halógeno;
- (ii) grupos alquilo  $C_1-C_8$  no sustituidos, grupos alcoxi  $C_1-C_8$  no sustituidos, grupos alquilenodioxo, nitro, trifluorometilo y grupos alcoxycarbonilo no sustituidos que tienen una parte alquilo  $C_1-C_8$ .

Más preferiblemente,  $R_3$  representa un grupo seleccionado de grupos fenilo, piridilo o bencilo, estando dichos grupos opcionalmente sustituidos con uno o más, por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados de:

- (i) átomos de halógeno;
- (ii) grupos alquilo  $C_1-C_8$  no sustituidos, grupos alcoxi  $C_1-C_8$  no sustituidos, grupos alquilenodioxo  $C_1-C_3$ , grupos nitro, trifluorometilo y grupos alcoxycarbonilo no sustituidos que tienen un parte alquilo  $C_1-C_8$ .

En otra realización adicional de la presente invención  $R_4$  representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo  $C_1-C_8$  no sustituido o un grupo arilo  $C_5-C_{14}$  no sustituido. De forma típica  $R_4$  representa un grupo alquilo  $C_1-C_4$  no sustituido. Más preferiblemente  $R_4$  es un grupo metilo.

Los compuestos más preferidos de la presente invención son los de fórmula (I):



o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en la que:



- $R_1$  y  $R_2$  bien:

5 (a) representan independientemente átomos de hidrógeno o grupos seleccionados de grupos alquilo, alquenilo o alquinilo con 1 a 4 átomos de carbono y que están opcionalmente sustituidos con un grupo hidroxil;

o bien

10 (b)  $R_1$  y  $R_2$  forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo de 4 a 6 miembros que comprende de 1 a 2 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, estando dicho anillo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo  $C_1.C_4$  que están a su vez no sustituidos o sustituidos por un grupo hidroxil;

- $R_3$  representa un grupo seleccionado entre los grupos fenilo, piridilo o bencilo que pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más, por ejemplo 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre:

(i) átomos de halógeno;

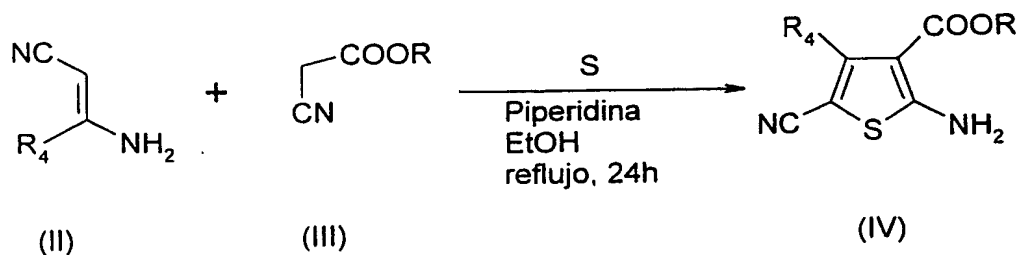
20 (ii) grupos alquilo  $C_1.C_8$  no sustituidos, grupos alcoxi  $C_1.C_8$  no sustituidos, grupos alquilenodioxil  $C_1.C_3$  no sustituidos, grupos nitro, trifluorometil y grupos alcóxicarbonil no sustituidos que tienen un parte alquilo  $C_1.C_8$ .

- $R_4$  representa un grupo alquilo  $C_1.C_4$  no sustituido.

25 En otro aspecto, la presente invención incluye un proceso de síntesis para la preparación de los compuestos de fórmula (I) que se representa en el Esquema 3 y comprende las etapas de (a) hacer reaccionar la tienopirimidinona de fórmula (VI) a reflujo con un agente de cloración, (b) eliminar el exceso de agente de cloración después de enfriar, (c) aislar opcionalmente la clorotienopirimidina de fórmula (VII) y (d) hacer reaccionar la clorotienopirimidina de fórmula (VII) con una amina (VIII) en una atmósfera cerrada a 30 temperaturas que varían de 40°C a 120°C.

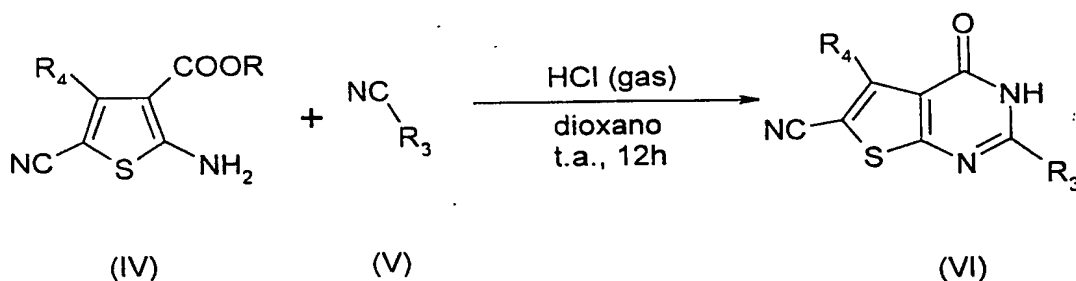
Los compuestos de la presente invención se pueden preparar por uno de los procesos descritos a continuación

ESQUEMA 1



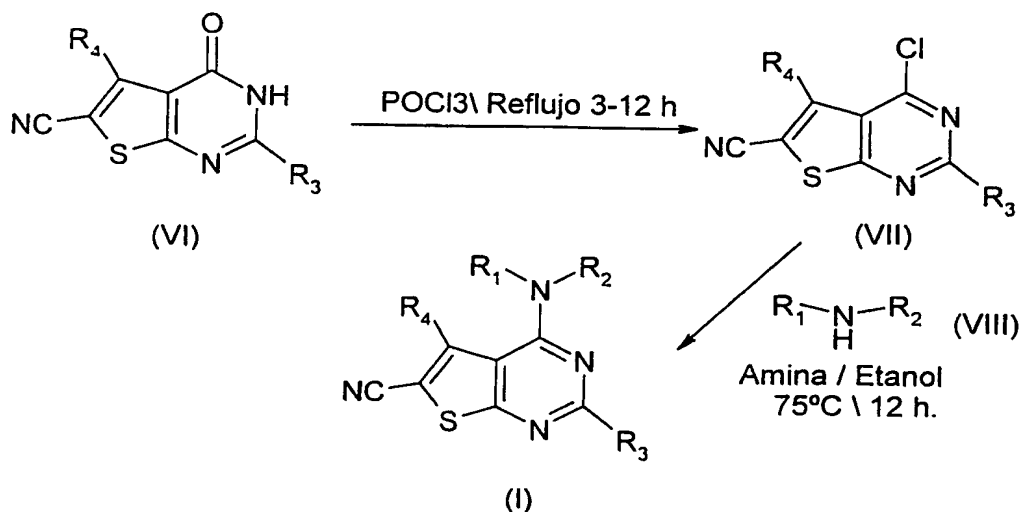
- 5 Siguiendo la descripción del documento GB 1 454 529, se añaden un éster etílico de ácido acético (III), azufre elemental y una cantidad catalítica de piperidina a una solución de un 3-aminonitrilo  $\alpha,\beta$ -insaturado (II) en etanol. La mezcla se calienta hasta 50-60 °C hasta que se inicia la reacción, lo cual se pone de manifiesto por un aumento de la temperatura de la mezcla hasta la región de 90-100°C. Después de que la temperatura comience a descender, se lleva la mezcla a reflujo durante otras 24 horas. El sólido
- 10 formado después de enfriar [un éster alquílico de un ácido 2-amino-5-ciano-tiopheno-3-carboxílico sustituido en posición 4 (IV)] se recoge por filtración y se recrystaliza en etanol.

ESQUEMA 2



- 15 Se hace pasar una corriente de cloruro de hidrógeno seco durante 2 horas a través de la mezcla del éster alquílico de un ácido 2-amino-5-ciano-tiopheno-3-carboxílico sustituido en posición 4 (IV) y el nitrilo (V) correspondiente en dioxano. A continuación, se agita la reacción a temperatura ambiente durante 1 hora, se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo se tritura con éter dietílico. El precipitado obtenido se filtra, se seca
- 20 y la tienopirimidinona (VI) correspondiente se usa en la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional.

### ESQUEMA 3



Se lleva a reflujo durante 3 a 12 horas una solución de la tienopirimidinona (VI) correspondiente en oxiclورو de fósforo. Después de enfriar se elimina el  $\text{POCl}_3$  a presión reducida, se disuelve el residuo en diclorometano y se lava la capa orgánica con una solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$ , agua y luego salmuera. La capa orgánica se seca sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtra y se evapora proporcionando la 4-clorotieno[2,3-*d*]pirimidina (VII) bruta correspondiente, que se usa en la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional.

Se añade una amina (VIII) a una solución de la 4-clorotieno[2,3-*d*]pirimidina (VII) en etanol en un frasco que podía cerrarse. Se cierra el frasco con un tapón de polipropileno y se calienta durante toda la noche en una estufa convencional a una temperatura comprendida entre  $40^\circ$  y  $120^\circ\text{C}$ , preferiblemente entre  $60$  y  $85^\circ\text{C}$ . Después de enfriar, se elimina el disolvente a presión reducida y se purifica el residuo por cromatografía ultrarrápida proporcionando la tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-ilamina (I) final.

### ACTIVIDAD FARMACOLÓGICA

#### 20 Procedimiento de ensayo de PDE7

Todos los compuestos se resuspenden en DMSO en una concentración madre de 10 mM. Los compuestos se ensayan en concentraciones que varían de 1 mM a 1 nM con el fin de calcular una  $\text{CI}_{50}$ . Todas las diluciones se realizaron en placas de 96 pocillos.

Para cada reacción, se vierten 10 microlitros de compuestos diluidos en placas de ensayo de "baja unión". Se añaden a cada pocillo 80 microlitros de una mezcla de reacción que contiene Tris 50 mM, pH 7,5,  $MgCl_2$  8,3 mM, EGTA 1,7 mM y 3',5'[3H]-cAMP 15 nM (aproximadamente 150000 dpm). La reacción se inicia añadiendo 10 microlitros de una  
5 solución que contiene PDE7 a la mezcla de reacción. La placa se incuba entonces bajo agitación durante 1 hora a temperatura ambiente. Después de la incubación, se detiene la reacción con 50 microlitros (0,89 mg) de microesferas de PDE SPA (Amersham Pharmacia Biotech RPNQ0150) y se deja que la mezcla resultante sedimente durante 20 minutos antes de realizar el recuento en un contador de placas de microvaloración.

10 Usando el ensayo descrito anteriormente, se determinó que la  $CI_{50}$  de todos los compuestos de los ejemplos era menor que 10 micromolar y los compuestos de los Ejemplos 2-8, 10, 11, 13-17, 20-22, 24, 26, 27, 29, 31, 33-39, 41-49 mostraron una  $CI_{50}$  menor que 1 micromolar.

15 Los resultados de la inhibición de PDE7 muestran que los compuestos de fórmula (I) son inhibidores potentes de fosfodiesterasa 7 (PDE7) y, por tanto, son útiles en el tratamiento o prevención de estados patológicos, enfermedades y trastornos susceptibles de ser mejorados mediante la inhibición de PDE7, tales como asma, dermatitis atópica,  
20 enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad de Crohn, diabetes tipo I y tipo II, leucemia linfocítica y otras formas de cáncer, esclerosis múltiple, rechazo de aloinjerto tras trasplante de órganos, psoriasis, artritis reumatoide y colitis ulcerosa.

Los compuestos de la presente invención se pueden usar también combinados con otros  
25 fármacos conocidos por ser eficaces en el tratamiento de estas enfermedades. Por ejemplo, pueden ser usados en combinación con uno o más compuestos seleccionados entre inhibidores de PDE4, antagonistas de receptores de adenosina  $A_{2A}$ , antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), inhibidores de COX-2, inhibidores del factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) y esteroides.

30 Por consiguiente, otra realización de la invención es el uso de los compuestos de fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de estados patológicos, enfermedades y trastornos susceptibles de ser mejorados mediante la inhibición de PDE7, así como un procedimiento para tratar un sujeto que padece un  
35 estado patológico o enfermedad susceptible de alivio mediante la inhibición de PDE7, que

comprende administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I).

La presente invención proporciona también composiciones farmacéuticas que comprenden, como ingrediente activo, al menos un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, combinada con un excipiente farmacéuticamente aceptable tal como un vehículo o diluyente. El ingrediente activo puede comprender de 0,001% a 99% en peso, preferiblemente de 0,01% a 90% en peso, de la composición dependiendo de la naturaleza de la formulación y de si se realizará dilución adicional antes de la aplicación. Con preferencia, las composiciones se preparan en una forma adecuada para la administración oral, tópica, nasal, rectal, percutánea o inyectable.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables que se mezclan con el compuesto activo o con las sales de dicho compuesto, para formar las composiciones de esta invención son bien conocidos *per se* y los excipientes reales usados dependerán *inter alia* del procedimiento de administración de las composiciones.

Las composiciones para administración oral pueden adoptar la forma de comprimidos, comprimidos de liberación retrasada, comprimidos sublinguales, cápsulas, aerosoles para inhalación, soluciones para inhalación, inhalación de polvos secos o preparaciones líquidas tales como mezclas, elixires, jarabes o suspensiones, conteniendo todos el compuesto de la invención; tales preparaciones se pueden preparar por procedimientos bien conocidos en la técnica.

Los diluyentes que se pueden usar en la preparación de las composiciones incluyen los diluyentes líquidos y sólidos que son compatibles con el ingrediente activo, si se desea junto con agentes colorantes o aromatizantes. Los comprimidos o cápsulas pueden contener convenientemente de 2 a 500 mg de ingrediente activo o la cantidad equivalente de una de sus sales.

La composición líquida adaptada para uso oral puede estar en forma de soluciones o suspensiones. Las soluciones pueden ser soluciones acuosas de una sal soluble u otro derivado del compuesto activo asociado con, por ejemplo, sacarosa para formar un jarabe. Las suspensiones pueden comprender un compuesto activo insoluble de la

invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables asociada con agua, junto con un agente de suspensión y un agente aromatizante.

5 Las composiciones para inyección parenteral se pueden preparar a partir de sales solubles, que pueden o no estar liofilizadas y que se pueden disolver en medios acuosos exentos de pirógenos o en otro fluido para inyección parenteral apropiado.

10 Las composiciones para administración tópica pueden adoptar la forma de pomadas, cremas o lociones, conteniendo todas el compuesto de la invención; tales preparaciones se pueden elaborar por procedimientos bien conocidos en la técnica.

Las dosis eficaces varían normalmente en el intervalo de 10 a 600 mg de ingrediente activo por día. La dosificación diaria se puede administrar en uno o más tratamientos, con preferencia de 1 a 4 tratamientos por día.

15

La presente invención se ilustrará con más detalle por los siguientes ejemplos. Los ejemplos se aportan a modo únicamente ilustrativo y no se interpretarán como limitantes.

20 Los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  se registraron a 200 o 300 MHz y los espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  se registraron a 75 MHz, en un aparato Varian Unity 300. Los desplazamientos químicos se expresan como valores  $\delta$  (ppm). Los espectros de masas de baja resolución (MS) se obtuvieron en un aparato de HPLC-MS Agilent 1100-MSD-20, como CI (ionización química) ( $\text{CH}_4$ ). Los puntos de fusión se registraron usando un aparato Perkin Elmer DSC-7. Los espectros de infrarrojo se registraron en un espectrofotómetro de IR-  
25 FT Perkin-Elmer IR-FT Spectrum 2000, bien en pastillas de KBr o en un film de  $\text{CHCl}_3$  y las bandas espectrales se expresan en  $\text{cm}^{-1}$ . El análisis elemental se llevó a cabo en un aparato rápido Heraeus CHN-O.

## EJEMPLOS DE PREPARACIONES:

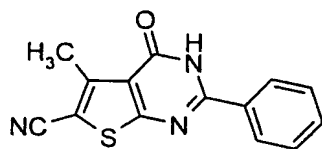
### PREPARACIÓN 1

#### 5 Éster etílico del ácido 2-amino-5-ciano-4-metiltiofeno-3-carboxílico

- Se añadieron azufre elemental (0,01 mol), éster etílico del ácido cianoacético (0,01 mol) y una cantidad catalítica de piperidina a una solución de 3-aminocrotonitrilo (0,01 mol) in 30 ml de etanol. La mezcla se calentó inicialmente a 50-60°C hasta que se inició la reacción, momento en el cual se elevó la temperatura hasta 90-100°C. Cuando la temperatura de reacción comenzó a descender, se llevó la mezcla a reflujo durante 24 horas. Se recogió por filtración el sólido formado después de enfriar y se recrystalizó en etanol, proporcionando el compuesto del epígrafe (65% de rendimiento) como un sólido color pardo.
- 15 p.f. 200-202 °C; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  6,60 (s ancho, 2H), 4,32 (c (cuatriplete),  $J=7.1$  Hz, 2H), 2,49 (s, 3H), 1,38 (t,  $J=7.1$  Hz, 3H).

### PREPARACIÓN 2

#### 20 5-Metil-4-oxo-2-fenil-3,4-dihidrotieno[2,3-*d*]pirimidin-6-carbonitrilo.

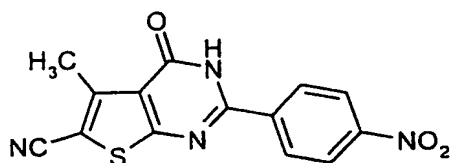


- Se hizo pasar una corriente de cloruro de hidrógeno seco a través de una mezcla de éster etílico del ácido 2-amino-5-ciano-4-metiltiofeno-3-carboxílico (0,003 mol) y benzonitrilo (0,0045 mol) en 20 ml de dioxano durante 2 horas. A continuación, se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 12 horas, seguidamente se eliminó el disolvente a presión reducida y se trituró el residuo con éter dietílico. Se obtuvo un precipitado, se filtró y se secó proporcionando (92% de rendimiento) el compuesto del epígrafe como un sólido color pardo.
- 30 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  13,02 (s ancho, 1H), 8,21 (d,  $J=6,6$  Hz, 2H), 7,66-7,61 (m. 3H), 2,73 (s, 3H); IR (KBr) 3415, 2219, 1663, 1539, 700  $\text{cm}^{-1}$ ;

MS (API-ES-,  $m/z$ ) 266,0 (M-1).

### PREPARACIÓN 3

#### 5 **5-Metil-2-(4-nitrofenil)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-*d*]pirimidin-6-carbonitrilo.**



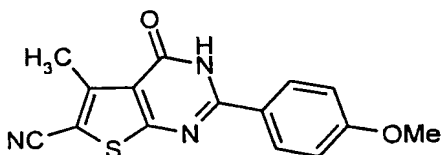
Se obtuvo como un sólido color pardo (47%) a partir de éster etílico del ácido 2-amino-5-  
10 ciano-4-metil-tiofeno-3-carboxílico y 4-nitrobenzonitrilo siguiendo el procedimiento  
experimental descrito en la preparación 2.

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  13,26 (s ancho, 1H), 8,29 (d,  $J=8,6$  Hz, 2H), 8,08 (d,  
 $J=8,6$  Hz, 2H), 2,69 (s, 3H); MS (API-ES-,  $m/z$ ) 311,0 (M-1).

15

### PREPARACIÓN 4

#### **2-(4-Metoxifenil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-*d*]pirimidin-6-carbonitrilo.**



Se obtuvo como un sólido color pardo (99%) a partir de éster etílico del ácido 2-amino-5-  
20 ciano-4-metiltiofeno-3-carboxílico y 4-metoxibenzonitrilo siguiendo el procedimiento  
experimental descrito en la preparación 2.

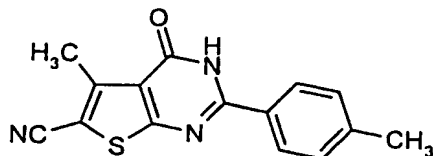
RMN de  $^1\text{H}$  (CDCl $_3$ , 300 MHz)  $\delta$  10,21 (s ancho, 1H), 7,84 (d,  $J=8,4$  Hz, 2H), 6,91 (d,  
 $J=8,4$  Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,56 (t, 3H).

25



### PREPARACIÓN 5

#### **5-Metil-2-(4-metilfenil)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-*d*]pirimidin-6-carbonitrilo.**



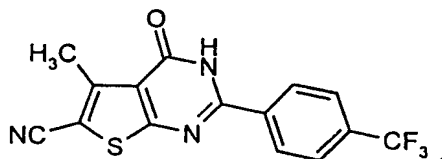
- 5 Se obtuvo como un sólido color pardo (72%) a partir de éster etílico del ácido 2-amino-5-ciano-4-metiltiofeno-3-carboxílico y 4-metilbenzonitrilo siguiendo el procedimiento experimental descrito en la preparación 2.

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  10,30 (s ancho, 1H), 7,97 (d,  $J=7,7$  Hz, 2H), 7,29 (d,  $J=7,7$  Hz, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,45 (s, 3H).

10

### PREPARACIÓN 6

#### **5-Metil-4-oxo-2-[4-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidrotieno[2,3-*d*]pirimidin-6-carbonitrilo.**



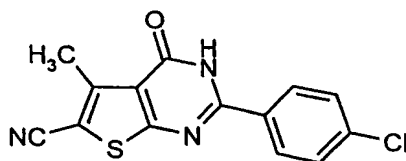
- 15 Se obtuvo como un sólido color pardo (81%) a partir de éster etílico del ácido 2-amino-5-ciano-4-metil-tiofeno-3-carboxílico y 4-trifluorometilbenzonitrilo siguiendo el procedimiento experimental descrito en la preparación 2.

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  13,00 (s ancho, 1H), 8,12 (d,  $J=8,0$  Hz, 2H), 7,65 (d,  $J=8,0$  Hz, 2H), 2,56 (t, 3H).

20

### PREPARACIÓN 7

#### **2-(4-Clorofenil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-*d*]pirimidin-6-carbonitrilo.**

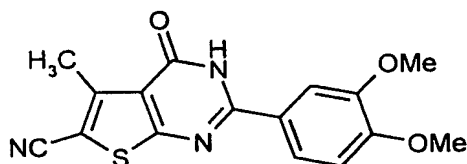


Se obtuvo como un sólido color pardo (84%) a partir de éster etílico del ácido 2-amino-5-ciano-4-metiltiofeno-3-carboxílico y 4-clorobenzonitrilo siguiendo el procedimiento experimental descrito en la preparación 2.

5 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  13,16 (s ancho, 1H), 7,73 (d,  $J=8,7$  Hz, 2H), 7,41 (d,  $J=8,7$  Hz, 2H), 2,78 (s, 3H).

### PREPARACIÓN 8

2-(3,4-Dimetoxifenil)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-*d*]pirimidin-6-carbonitrilo.



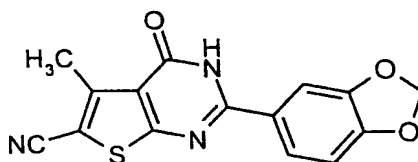
10

Se obtuvo como un sólido color pardo (99%) a partir de éster etílico del ácido 2-amino-5-ciano-4-metiltiofeno-3-carboxílico y 3,4-dimetoxibenzonitrilo siguiendo el procedimiento experimental descrito en la preparación 2.

15 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  12,62 (s ancho, 1H), 8,09 (d,  $J=8,4$  Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 6,94 (d,  $J=8,4$  Hz, 1H), 2,56 (s, 3H).

### PREPARACIÓN 9

20 2-(1,3-Benzodioxol-5-il)-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-*d*]pirimidin-6-carbonitrilo.

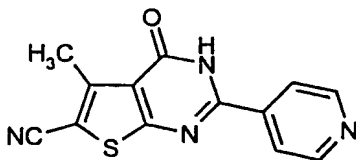


Se obtuvo como un sólido color pardo (22%) a partir de éster etílico del ácido 2-amino-5-ciano-4-metiltiofeno-3-carboxílico y 1,3-benzodioxol-5-carbonitrilo siguiendo el procedimiento experimental descrito en la preparación 2.

25 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  13,0 (s ancho, 1H), 7,79 (d,  $J=7,5$  Hz, 1H), 7,7 (s, 1H), 7,08 (d,  $J=7,5$  Hz, 1H), 6,15 (s, 2H), 2,65 (s, 3H).

### PREPARACIÓN 10

#### **5-Metil-4-oxo-2-piridin-4-il-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo.**



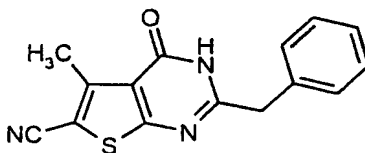
- 5 Se obtuvo como un sólido color pardo (63%) a partir de éster etílico del ácido 2-amino-5-ciano-4-metiltiofeno-3-carboxílico e isonicotinonitrilo siguiendo el procedimiento experimental descrito en la preparación 2.

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  13,14 (s ancho, 1H), 8,77 (s ancho, 2H), 8,05 (s ancho, 2H), 2,67 (s, 3H).

10

### PREPARACIÓN 11

#### **2-Bencil-5-metil-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo.**



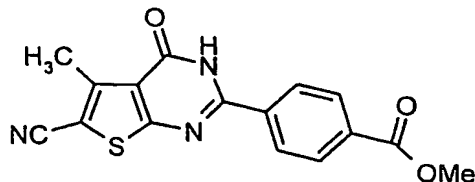
15

Se obtuvo como un sólido color pardo (65%) a partir de éster etílico del ácido 2-amino-5-ciano-4-metiltiofeno-3-carboxílico y fenilacetnitrilo siguiendo el procedimiento experimental descrito en la preparación 2.

- 20 RMN de  $^1\text{H}$  (CDCl $_3$ , 300 MHz)  $\delta$  10,80 (s ancho, 1H), 7,34 -7,28 (s, 5H), 4,06 (s, 2H), 2,71 (s, 3H).

### PREPARACIÓN 12

- 25 **4-[(6-ciano-5-metil)-4-oxo-3,4-dihidrotieno[2,3-d]pirimidin-2-il]benzoato de metilo**



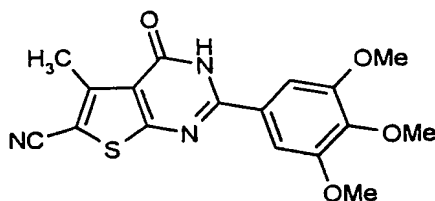
Se obtuvo como un sólido color pardo (85%) a partir de éster etílico del ácido 2-amino-5-ciano-4-metiltiofeno-3-carboxílico y 4-cianobenzoato de metilo siguiendo el procedimiento experimental descrito en la preparación 2.

p.f. > 250 °C; RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  12,90 (s ancho, 1H), 8,51 (d,  $J=8,35$  Hz,

5 2H), 8,10 (d,  $J=8,35$  Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,81 (s, 3H).

### PREPARACIÓN 13

**5-Metil-4-oxo-2-(3,4,5-trimetoxifenil)-3,4-dihidrotieno[2,3- $d$ ]pirimidin-6-carbonitrilo.**



10

Se obtuvo como un sólido color pardo (63%) a partir de éster etílico del ácido 2-amino-5-ciano-4-metiltiofeno-3-carboxílico y 3,4,5-trimetoxibenzonitrilo siguiendo el procedimiento experimental descrito en la preparación 2.

p.f. > 250 °C; RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  12,96 (s ancho, 1H), 7,73 (s, 2H), 3,90

15 (s, 6H), 3,87 (s, 3H), 2,81 (s, 3H).

### EJEMPLOS

20 Siguiendo el procedimiento de síntesis descrito en el esquema 3 se llevó a reflujo durante 3-12 horas una solución de la tienopirimidinona (VI) correspondiente (0,18 mmol) en oxiclورو de fósforo (7 ml). Después de enfriar, se eliminó el  $\text{POCl}_3$  a presión reducida, se disolvió el residuo en diclorometano (20 ml) y se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$ , agua y salmuera. A continuación, se secó la capa orgánica sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se evaporó proporcionando la 4-clorotieno[2,3- $d$ ]pirimidina (VII) bruta correspondiente, que se usó en la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional.

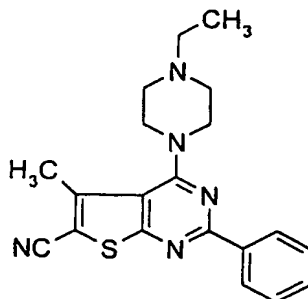
30 La amina correspondiente (VIII) (1,3 equiv.) se añadió a una solución de 0.27 mmol de la 4-clorotieno[2,3- $d$ ]pirimidina (VII) en 25 ml de etanol en un frasco que podía cerrarse. Se cerró el frasco con una tapa de polipropileno y se calentó en una estufa convencional a 75°C durante toda la noche. Después de enfriar, se eliminó el disolvente a presión

reducida y se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida proporcionando la tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-ilamina (I) final.

### EJEMPLO 1

5

#### **4-(4-Etilpiperazin-1-il)-5-metil-2-feniltieno[2,3-*d*]pirimidin-6-carbonitrilo**

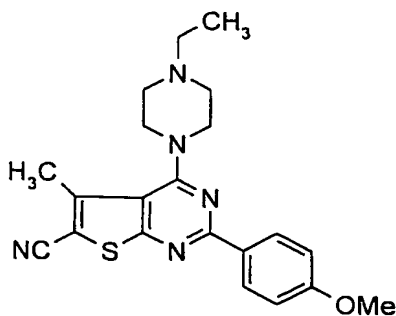


p.f. 178-179 °C; RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 8,49-8,45 (m, 2H), 7,50-7,47 (m, 3H),  
 10 3,66 (t, 4H, *J* = 4,4 Hz), 2,73 (s, 3H), 2,65 (t, 4H, *J* = 4,4 Hz), 2,49 (c, 2H, *J* = 7,1 Hz), 1,14  
 (t, 3H, *J* = 7,1 Hz); IR (KBr) 2969, 2212, 1533, 1491, 1446, 1261 cm<sup>-1</sup>; MS (API-ES+, *m/z*)  
 364 (M+1)<sup>+</sup>. Análisis calculado para C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>S (363,480): C, 66,09; H, 5,82; N, 19,27.  
 Encontrado: C, 65,36; H, 6,86; N, 19,05. Rendimiento = 52%.

15

### EJEMPLO 2

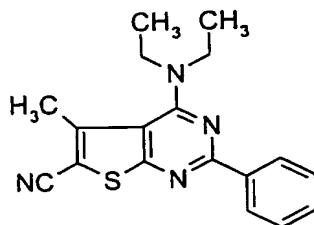
#### **4-(4-Etilpiperazin-1-il)-2-(4-metoxifenil)-5-metiltieno[2,3-*d*]pirimidin-6-carbonitrilo**



p.f. 173-175 °C; RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ 8,43 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz), 6,99 (d, 2H, *J* =  
 20 8,7 Hz), 3,89 (s, 3H), 3,65 (t, 4H, *J* = 4,6 Hz), 2,72 (s, 3H), 2,65 (t, 4H, *J* = 4,6 Hz), 2,50  
 (c, 2H, *J* = 7,1 Hz), 1,15 (t, 3H, *J* = 7,1 Hz); IR (KBr) 2812, 2211, 1533, 1252, 1165 cm<sup>-1</sup>;  
 MS (API-ES+, *m/z*) 394 (M+1)<sup>+</sup>. Análisis calculado para C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>OS (393,506): C, 64,10;  
 H, 5,89; N, 17,80. Encontrado: C, 63,80; H, 5,94; N, 17,37. Rendimiento = 24%.

### EJEMPLO 3

#### 4-(Dietilamino)-5-metil-2-feniltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo



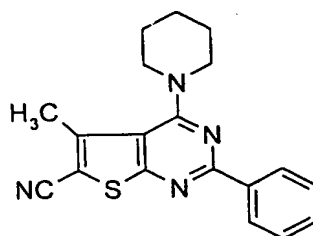
5

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  8,43-8,46 (m, 2H); 7,45-7,47 (m, 3H), 3,60 (c,  $J=7,1$  Hz, 4H), 2,70 (s, 3H), 1,23 (t,  $J=7,1$  Hz, 6H); MS (API-ES+,  $m/z$ ) 323 ( $M+1$ ) $^+$ .  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{S}$  (322,428). Rendimiento = 52%.

10

### EJEMPLO 4

#### 5-Metil-2-fenil-4-piperidin-1-iltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

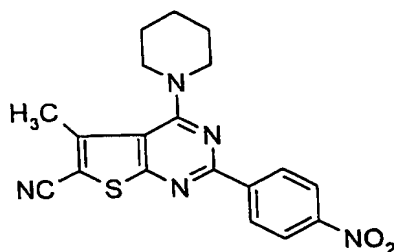


15 p.f. 142-144  $^{\circ}\text{C}$ ; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  8,45-8,48 (m, 2H), 7,45,7,47 (m, 3H), 3,52-4,55 (m, 4H), 2,71 (s, 3H), 1,74 -1,77 (m, 6H).  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{S}$  (334,439). Rendimiento = 36%.

20

### EJEMPLO 5

#### 5-Metil-2-(4-nitrofenil)-4-piperidin-1-iltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

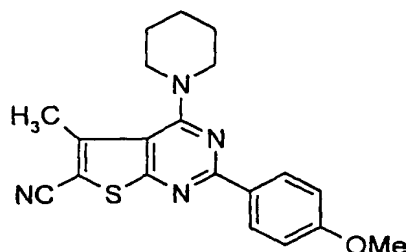


RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  8,62 (d,  $J=8.6$  Hz, 2H), 8,29 (d,  $J=8.6$  Hz, 2H), 3,57 (s ancho, 4H), 2,72 (s, 3H), 1,76 (s ancho, 6H).  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$  (379,437). Rendimiento = 20%.

5

### EJEMPLO 6

#### **2-(4-Metoxifenil)-5-metil-4-piperidin-1-iltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo**

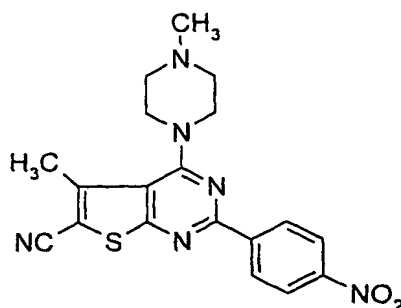


10 p.f. 202-204 °C; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz),  $\delta$  8,42 (d,  $J=8.6$  Hz, 2H), 6,97 (d,  $J=8.6$  Hz, 2H), 3,87 (s ancho, 3H), 3,51 (s ancho, 4H), 2,70 (s, 3H), 1,75 (s ancho, 6H). Análisis calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{OS}$  (364,465): C, 65,91; H, 5,53; N, 15,37. Encontrado: C, 66,74 H, 6,46; N, 15,27. Rendimiento = 15%.

15

### EJEMPLO 7

#### **5-Metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(4-nitrofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo**



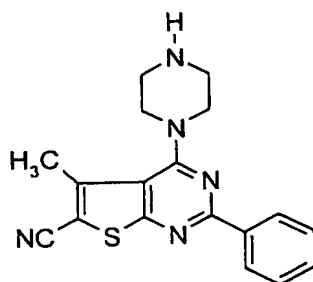
20 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  8,63 (d,  $J=8.72$  Hz, 2H), 8,31 (d,  $J=8.72$  Hz, 2H), 3,68-3,65 (m, 4H), 2,73 (s, 3H), 2,63-2,60 (m, 4H), 2,36(s, 3H); IR  $\text{CHCl}_3$  ( $\nu_{\text{max}}$ ) 3392, 2969, 2939, 2925, 2212, 1594, 1532, 1519, 1464, 1418, 1341, 1292, 1180, 1132, 1106, 1045, 994, 870, 844, 794, 762, 736, 709  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (API-ES+,  $m/z$ ) 395,1 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>. Análisis

calculado para  $C_{19}H_{18}N_6O_2S$  (394,451): C, 57,85; H, 4,60; N, 21,31. Encontrado: C, 49,04; H, 5,17; N, 14,08. Rendimiento = 57%.

#### EJEMPLO 8

5

##### **5-Metil-2-fenil-4-piperazin-1-iltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo**

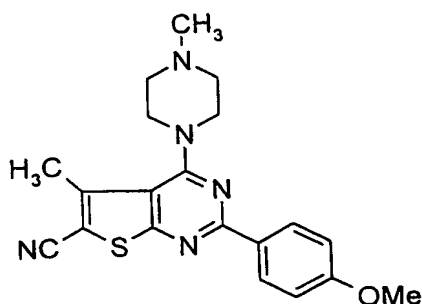


p.f. 251-253 °C; RMN de  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 200 MHz)  $\delta$  8,46-8,44 (m, 2H), 7,50-7,48 (m, 3H), 3,72-3,66 (m, 4H), 3,20-3,16 (m, 4H), 2,73 (s, 3H); IR  $CHCl_3$  ( $\nu_{max}$ ) 3432, 2926, 2211, 1635, 1532, 1490, 1438, 1403, 1377, 1362, 1330, 1298, 1258, 1229, 1183, 1171, 1143, 1120, 1055, 1025, 862, 772, 706, 665  $cm^{-1}$ . Análisis calculado para  $C_{18}H_{17}N_5S$  (335,427): C, 64,45; H, 5,11; N, 20,88. Encontrado: C, 58,03; H, 4,87; N, 17,74. Rendimiento = 58%.

#### EJEMPLO 9

15

##### **2-(4-Metoxifenil)-5-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)tieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo**



p.f. > 250 °C; RMN de  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 200 MHz)  $\delta$  8,40 (d,  $J=8,84$  Hz, 2H), 6,97 (d,  $J=8,84$  Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,66-3,62 (m, 4H), 2,71 (s, 3H), 2,66-2,62 (m, 4H), 2,37 (s, 3H); IR  $CHCl_3$  ( $\nu_{max}$ ) 3316, 2963, 2818, 2729, 2488, 2218, 1653, 1635, 1604, 1582, 1522, 1495, 1468, 1427, 1417, 1400, 1381, 1334, 1303, 1285, 1247, 1196, 1171, 1146, 1105, 1088,

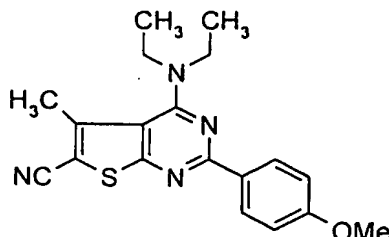


1068, 1047, 1022, 1000, 975, 846, 792, 777, 746  $\text{cm}^{-1}$ . Análisis calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{OS}$  (379,480): C, 63,20; H, 5,58; N, 18,46. Encontrado: C, 64,27; H, 5,71; N, 18,20. Rendimiento = 46%.

5

### EJEMPLO 10

#### **4-(Dietilamino)-2-(4-metoxifenil)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo**

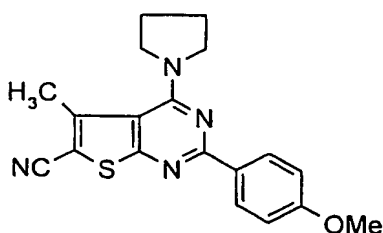


p.f. 154-156 °C; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  8,41 (d,  $J=9,0$  Hz, 2H), 6,97 (d,  $J=9,0$  Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,59 (c,  $J=6,8$  Hz, 4H), 2,69 (s, 3H), 1,23 (t,  $J=6,8$  Hz, 6H); IR (KBr) 3413, 2212, 1605, 1538, 1245, 1021, 848  $\text{cm}^{-1}$ . Análisis calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{OS}$  (352,454): C, 64,75; H, 5,72; N, 15,90. Encontrado: C, 64,67; H, 5,86; N, 16,22. Rendimiento = 44%.

15

### EJEMPLO 11

#### **2-(4-Metoxifenil)-5-metil-4-pirrolidin-1-iltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo**

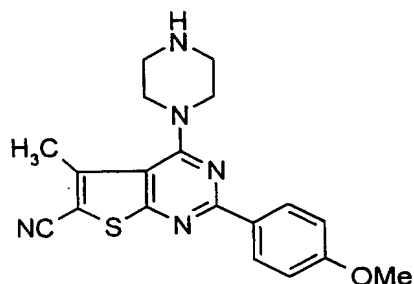


p.f. 176-178 °C; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  8,40 (d, 2H,  $J = 8,7$  Hz), 6,97 (d, 2H,  $J = 8,7$  Hz), 3,87 (s, 3H), 3,82-2,97 (m, 4H), 2,69 (s, 3H), 1,99-1,96 (m, 4H); IR (KBr) 2972, 2206, 1607, 1500, 1395, 1248, 1025  $\text{cm}^{-1}$ . Análisis calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{OS}$  (350,439): C, 65,12; H, 5,18; N, 15,99. Encontrado: C, 65,30; H, 5,38; N, 19,32. Rendimiento = 43%.

25

### EJEMPLO 12

#### **2-(4-Metoxifenil)-5-metil-4-piperazin-1-iltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo**



5

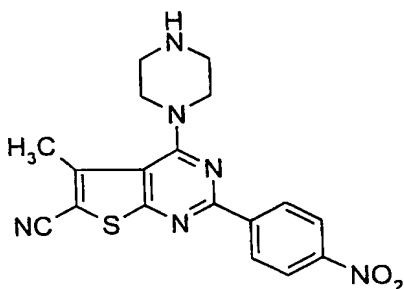
p.f. 210-212 °C; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  8,36 (2H, d,  $J=9,0$  Hz, H-fenilo), 7,07 (d,  $J=9,0$  Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,64-3,58 (m, 4H), 3,02-2,96 (m, 4H), 2,67 (s, 3H); IR (KBr) 3432, 2210, 1605, 1533, 1492, 1436, 1336, 1253, 1166, 1026, 980, 848, 794  $\text{cm}^{-1}$ . Análisis calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{OS}$  (365,453): C, 62,44; H, 5,24; N, 19,16. Encontrado:

10 C. 60,72; H. 5,44; N, 19,44. Rendimiento = 36%.

### EJEMPLO 13

#### **5-Metil-2-(4-nitrofenil)-4-piperazin-1-iltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo**

15

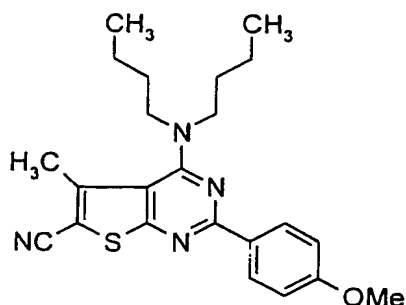


p.f. 250 °C; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  8,43 (d,  $J=8,8$  Hz, 2H), 8,33 (d,  $J=8,8$  Hz, 2H), 3,50-3,45 (m, 4H), 3,36-3,31 (m, 4H), 2,67 (s, 3H); IR (KBr) 3447, 3090, 2219, 1667, 1551, 1521, 1482, 1428, 1379, 1337, 1295, 1211, 1107, 1042, 1004, 870, 845, 709, 647, 538  $\text{cm}^{-1}$ . Análisis calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$  (380,425): C, 56,83; H, 4,24; N, 22,09. Encontrado: C, 56,79; H, 4,76; N, 22,79. Rendimiento = 62%.

20

### EJEMPLO 14

#### 4-(Dibutilamino)-2-(4-metoxifenil)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo



5

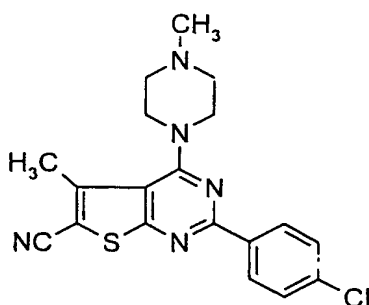
p.f. 96-98 °C; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  8,42 (d, 2H,  $J = 8,9$  Hz), 6,99 (d, 2H,  $J = 8,9$  Hz), 3,88 (s, 3H), 3,55 (t, 4H,  $J = 7,2$  Hz), 2,69 (s, 3H), 1,63 (c, 4H,  $J = 7,2$  Hz), 1,25 (hex, 4H,  $J = 7,2$  Hz), 0,88 (t, 6H,  $J = 7,2$  Hz); IR (KBr) 2957, 2210, 1606, 1531, 1334, 1251  $\text{cm}^{-1}$ . Análisis calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{OS}$  (408,561): C, 67,61; H, 6,91; N, 13,71.

10 Encontrado: C, 67,87; H, 6,89; N, 13,53. Rendimiento = 38%.

### EJEMPLO 15

#### 2-(4-Clorofenil)-5-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)tieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

15

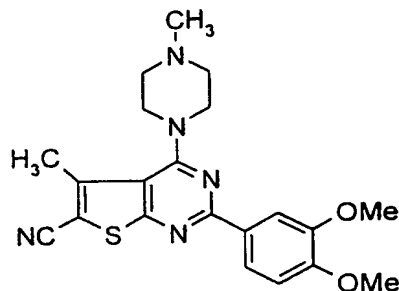


p.f. 209-210 °C; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  8,41 (d, 2H,  $J = 8,5$  Hz), 7,45 (d, 2H,  $J = 8,5$  Hz), 3,66 (t, 4H,  $J = 4,6$  Hz), 2,74 (s, 3H), 2,63 (t, 4H,  $J = 4,6$  Hz), 2,36 (s, 3H); IR (KBr) 2937, 2212, 1532, 1446, 1264, 1089  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (API-ES+,  $m/z$ ) 384 ( $M+1$ ) $^+$ . Análisis calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{ClN}_5\text{S}$  (383,899): C, 59,44; H, 4,73; N, 18,24. Encontrado: C, 59,12; H, 4,79; N, 18,53. Rendimiento = 30%.

### EJEMPLO 16

#### 2-(3,4-Dimetoxifenil)-5-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)tieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

5

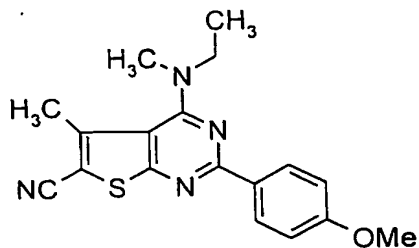


p.f. 208-209 °C; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  8,12 (dd, 1H,  $J = 8,4, 1,8$  Hz), 8,05 (d, 1H,  $J = 1,8$  Hz), 6,98 (d, 1H,  $J = 8,4$  Hz), 4,03 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 3,64 (t, 4H,  $J = 4,6$  Hz), 2,74 (s, 3H), 2,64 (t, 4H,  $J = 4,6$  Hz), 2,39 (s, 3H); IR (KBr) 2933, 2210, 1517, 1456, 1251, 1025  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (API-ES+,  $m/z$ ) 384 ( $\text{M-CN}+1$ ) $^+$ . Análisis calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$  (409,506): C, 61,59; H, 5,66; N, 17,10. Encontrado: C, 55,24; H, 5,64; N, 16,71. Rendimiento = 16%.

15

### EJEMPLO 17

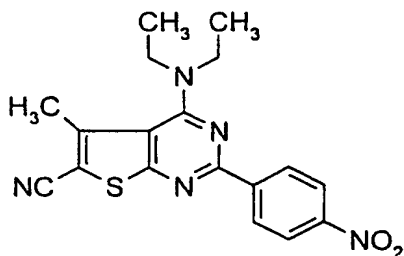
#### 4-[Etil(metil)amino]-2-(4-metoxifenil)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo



p.f. 122-123 °C; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  8,42 (d, 2H,  $J = 8,9$  Hz), 6,98 (d, 2H,  $J = 8,9$  Hz), 3,89 (s, 3H), 3,64 (c, 2H,  $J = 7,1$  Hz), 3,14 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 1,32 (t, 3H,  $J = 7,1$  Hz); IR (KBr) 2933, 2209, 1606, 1582, 1395, 1250  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (API-ES+,  $m/z$ ) 339 ( $\text{M}+1$ ) $^+$ . Análisis calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{OS}$  (338,428): C, 63,88; H, 5,36; N, 16,56. Encontrado: C, 63,83; H, 5,37; N, 16,55. Rendimiento = 58%.

### EJEMPLO 18

#### 4-(Dietilamino)-5-metil-2-(4-nitrofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo



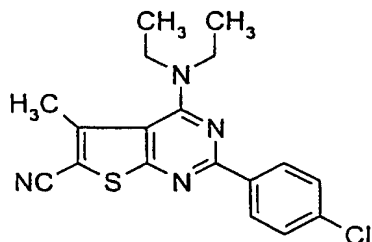
5

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  8,61 (d,  $J=9,0$  Hz, 2H), 8,30 (d,  $J=9,0$  Hz, 2H), 3,64 (c,  $J=6,9$  Hz, 4H), 2,71 (s, 3H), 1,26 (t,  $J=6,9$  Hz, 6H); IR (KBr) 3429, 2925, 2360, 2208, 1730, 1596, 1535, 1276, 714  $\text{cm}^{-1}$ .  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$  (367,426). Rendimiento = 44%.

10

### EJEMPLO 19

#### 2-(4-Clorofenil)-4-(dietilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo



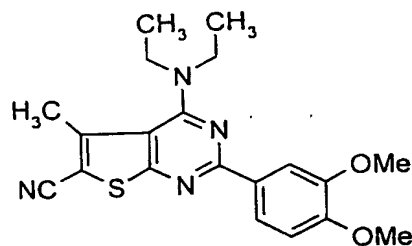
15

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  8,38 (d,  $J=8,7$  Hz, 2H), 7,42 (d,  $J=8,7$  Hz, 2H), 3,58 (c,  $J=6,9$  Hz, 4H), 2,69 (s, 3H), 1,23 (t,  $J=6,9$  Hz, 6H); IR (KBr) 3394, 2969, 2921, 2860, 2360, 2211, 1531, 849, 736  $\text{cm}^{-1}$ . Análisis calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{ClN}_4\text{S}$  (356,873): C, 60,58; H, 4,80; N, 15,70. Encontrado: C, 59,41; H, 5,66; N, 12,68. Rendimiento = 45%.

20

### EJEMPLO 20

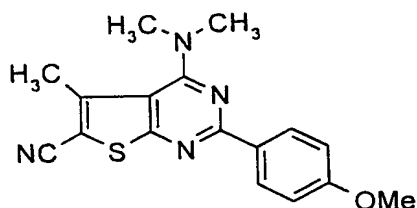
#### 4-(Dietilamino)-2-(3,4-dimetoxifenil)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo



p.f. 159-161 °C; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  8,02-8,11 (m, 2H); 6,94 (d,  $J=8,4$  Hz, 1H). 3,99 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,58 (c,  $J=6,9$  Hz, 4H), 2,68 (s, 3H), 1,23 (t,  $J=6,9$  Hz, 6H); IR (KBr) 3448, 2987, 2213, 1516, 1018, 796  $\text{cm}^{-1}$ . Análisis calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$  (382,480): C, 62,80; H, 5,80; N, 14,65. Encontrado: C, 61,23; H, 5,76; N, 14,04. Rendimiento = 22%.

#### EJEMPLO 21

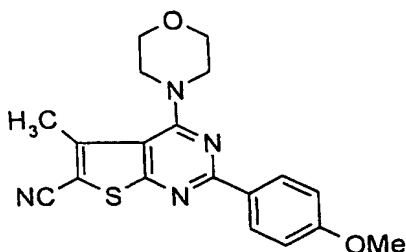
10 **4-(Dimetilamino)-2-(4-metoxifenil)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo**



p.f. 123-125 °C; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  8,42 (d,  $J=8,7$  Hz, 2H), 6,96 (d,  $J=8,7$  Hz, 2H). 3,86 (s, 3H), 3,26 (s, 6H), 2,70 (s, 3H); IR (KBr) 3419, 2926, 2853, 2206, 1606, 1512, 839  $\text{cm}^{-1}$ .  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{OS}$  (324,401). Rendimiento = 23%.

#### EJEMPLO 22

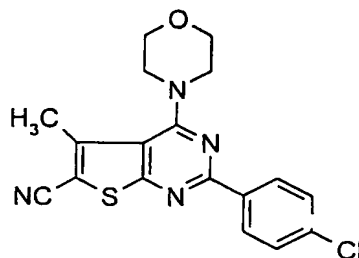
20 **2-(4-Metoxifenil)-5-metil-4-morfolin-4-iltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo**



p.f. 204-206 °C; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  8,41 (d,  $J=8,8$  Hz, 2H), 6,97 (d,  $J=8,8$  Hz, 2H), 3,92-3,88 (m, 4H), 3,87 (s, 3H), 3,60-3,56 (m, 4H), 2,72 (s, 3H); IR (KBr) 3438, 2964, 2837, 2210, 1605, 1583, 1533, 1489, 1464, 1426, 1400, 1380, 1363, 1326, 1301, 1252, 1235, 1189, 1162, 1118, 1067, 1030, 985, 926, 869, 847, 796, 748, 698, 672, 635, 614, 563, 484  $\text{cm}^{-1}$ . Análisis calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$  (366,438): C, 62,28; H, 4,95; N, 15,29. Encontrado: C, 58,38; H, 4,76; N, 14,32. Rendimiento = 55%.

### EJEMPLO 23

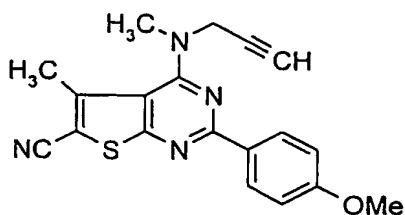
#### 10 2-(4-Clorofenil)-5-metil-4-morfolin-4-iltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo



p.f. 205-207 °C; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  8,40 (d,  $J=8,50$  Hz, 2H), 7,43 (d,  $J=8,50$  Hz, 2H), 3,91-3,88 (m, 4H), 3,61-3,60 (m, 4H), 2,72 (s, 3H). Análisis calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{ClN}_4\text{OS}$  (370,857): C, 58,30; H, 4,08; N, 15,11. Encontrado: C, 42,51; H, 6,56; N, 11,03. Rendimiento = 69%.

### EJEMPLO 24

#### 20 2-(4-Metoxifenil)-5-metil-4-[metil(prop-2-inil)amino]tieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo



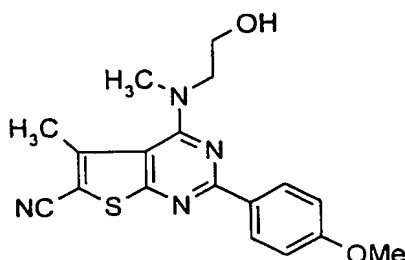
p.f. 160-171 °C; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  8,42 (d,  $J=9,10$  Hz, 2H), 6,96 (d,  $J=9,10$  Hz, 2H), 4,26 (d,  $J=2,35$  Hz), 3,85 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 2,72 (s, 3H), 2,02 (s, 1H). Análisis

calculado para  $C_{19}H_{16}N_4OS$  (348,423): C, 65,50; H, 4,63; N, 16,08. Encontrado: C, 63,56; H, 4,84; N, 11,03. Rendimiento = 39%.

### EJEMPLO 25

5

**4-[(2-Hidroxietil)(metil)amino]-2-(4-metoxifenil)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo**

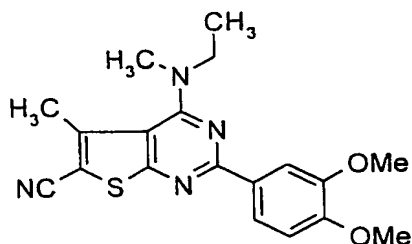


10 p.f. 144-146 °C; RMN de  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 300 MHz)  $\delta$  8,25 (d,  $J=8,74$  Hz, 2H), 6,90 (d,  $J=8,74$  Hz, 2H), 3,93 (t,  $J=4,6$  Hz, 2H), 3,82 (t,  $J=4,6$  Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 2,62 (s, 3H). Análisis calculado para  $C_{18}H_{18}N_4O_2S$  (354,427): C, 61,00; H, 5,12; N, 15,81. Encontrado: C, 60,74; H, 5,31; N, 14,78. Rendimiento = 43%.

15

### EJEMPLO 26

**2-(3,4-Dimetoxifenil)-4-[etil(metil)amino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo**



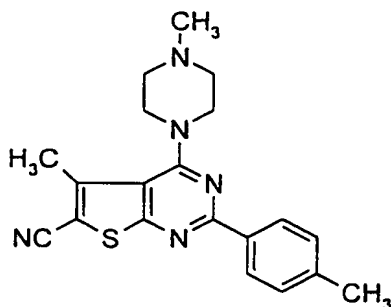
20 p.f. 133-135°C; RMN de  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 200 MHz)  $\delta$  8,11 (dd, 1H,  $J = 8,4, 2,0$  Hz), 8,05 (d, 1H,  $J = 2,0$  Hz), 6,96 (d, 1H,  $J = 8,4$  Hz), 4,01 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 3,65 (c, 2H,  $J = 7,0$  Hz), 3,15 (s, 3H), 2,71 (s, 3H), 1,33 (t, 3H,  $J = 7,0$  Hz); IR (KBr) 2210, 1601, 1538, 1418, 1339, 1271, 1024  $cm^{-1}$ . Análisis calculado para  $C_{19}H_{20}N_4O_2S$  (368,454): C, 61,94; H, 5,47; N, 15,21. Encontrado: C, 60,34; H, 5,42; N, 14,09. Rendimiento = 50%.

25



### EJEMPLO 27

#### **5-Metil-2-(4-metilfenil)-4-(4-metilpiperazin-1-il)tieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo**

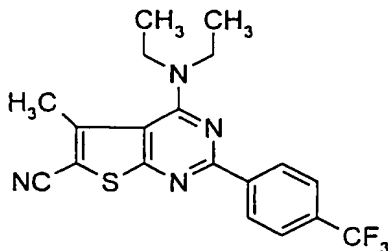


- 5 p.f. 207-209 °C; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  8,36 (d, 2H,  $J = 8,2$  Hz), 7,29 (d, 2H,  $J = 8,2$  Hz), 3,65 (t, 4H,  $J = 4,6$  Hz), 2,74 (s, 3H), 2,63 (t, 4H,  $J = 4,6$  Hz), 2,44 (s, 3H), 2,38 (s, 3H); IR (KBr) 2797, 2211, 1533, 1492, 1363, 1172  $\text{cm}^{-1}$ . Análisis calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{S}$  (363,480): C, 66,09; H, 5,82; N, 19,27. Encontrado: C, 64,11; H, 5,77; N, 18,45. Rendimiento = 34%.

10

### EJEMPLO 28

#### **4-(Dietilamino)-5-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]tieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo**

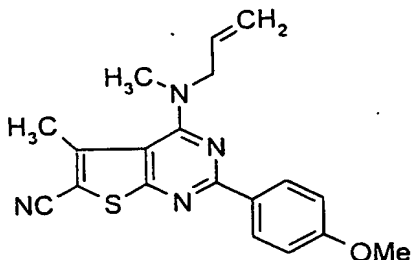


- 15 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  8,55 (d,  $J=8,2$  Hz, 2H), 7,71 (d,  $J=8,2$  Hz, 2H), 3,63 (c,  $J=6,9$  Hz, 4H), 2,71 (s, 3H), 1,25 (t,  $J=6,9$  Hz, 6H); IR (KBr) 3419, 2976, 2926, 2209, 1535, 1517, 1325, 1116, 854, 695  $\text{cm}^{-1}$ .  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_4\text{S}$  (390,426). Rendimiento = 33%.

### EJEMPLO 29

20

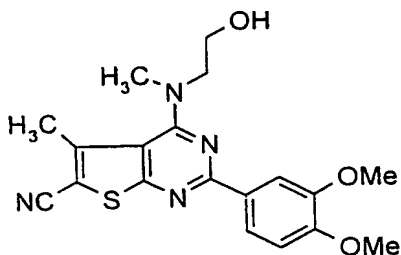
#### **4-[Alil(metil)amino]-2-(4-metoxifenil)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo**



- p.f. 126-128 °C; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  8,40 (d,  $J=8,4$  Hz, 2H), 6,96 (d,  $J=8,4$  Hz, 2H), 5,92-6,00 (m, 1H), 5,27-5,37 (m, 2H), 4,17 (d,  $J=5,4$  Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 2,70 (s, 3H); IR (KBr) 3433, 2962, 2916, 2360, 2206, 1533, 1251, 1168, 847, 790  $\text{cm}^{-1}$ .  
 5  $^1$ . Análisis calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{OS}$  (350,439): C, 65,12; H, 5,18; N, 15,99. Encontrado: C, 65,70; H, 6,13; N, 13,52. Rendimiento = 23%.

### EJEMPLO 30

- 10 **2-(3,4-Dimetoxifenil)-4-[(2-hidroxietil)(metil)amino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo**

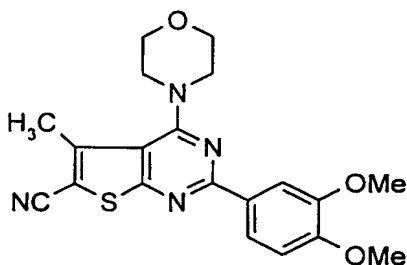


- 15 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  7,87-7,78 (m, 2H), 7,09 (d,  $J=8,45$  Hz, 1H), 4,88 (m, 2H), 4,03 (m, 2H), 3,84 (s, 6H), 2,65 (s, 3H), 2,48 (s, 3H); MS (API-ES+,  $m/z$ ) 385,1 ( $\text{M}+1$ ) $^+$ .  
 $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$  (384,453). Rendimiento = 9%.

### EJEMPLO 31

20

- 2-(3,4-Dimetoxifenil)-5-metil-4-morfolin-4-iltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo**

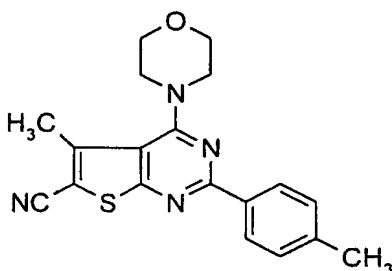


p.f. 194-196 °C; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  8,11-8,02 (m, 3H), 6,95 (d,  $J=8,46$  Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 3,92-3,88 (m, (4H), 3,60-3,56 (m, 4H), 2,72 (s, 3H); IR (KBr) 3448, 2963, 2838, 2361, 2209, 1600, 1535, 1492, 1463, 1407, 1378, 1339, 1267, 1252, 1230, 1183, 1136, 1113, 1064, 1024, 990, 915, 876, 861, 827, 790, 768, 740, 676  $\text{cm}^{-1}$ . Análisis calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$  (396,464): C, 60,59; H, 5,08; N, 14,13. Encontrado: C, 60,04; H, 5,09; N, 13,94. Rendimiento = 47%.

### EJEMPLO 32

10

#### 5-Metil-2-(4-metilfenil)-4-morfolin-4-iltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

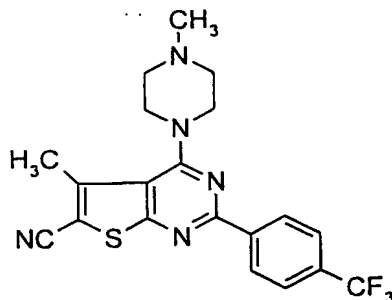


p.f. 206-207 °C; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  8,34 (d,  $J=8,14$  Hz, 2H), 7,27 (d,  $J=8,14$  Hz, 2H), 3,91-3,88 (m, 4H), 3,61-3,58 (m, 4H), 2,72 (s, 3H), 2,41 (s, 3H); IR (KBr) 3447, 3023, 2982, 2928, 2863, 2210, 1605, 1524, 1489, 1441, 1377, 1329, 1267, 1170, 1112, 987, 868, 791, 735  $\text{cm}^{-1}$ . Análisis calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{OS}$  (350,439): C, 65,12; H, 5,18; N, 15,99. Encontrado: C, 59,65; H, 4,85; N, 14,64. Rendimiento = 92%.

20

### EJEMPLO 33

#### 5-Metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-[4-(trifluorometil)fenil]tieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

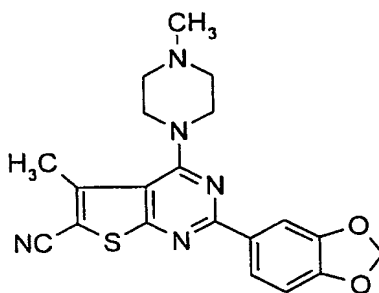


p.f. 187-189 °C; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  8,58 (d,  $J = 8,2$  Hz, 2H), 7,73 (d,  $J = 8,2$  Hz, 2H), 3,67 (t,  $J = 4,6$  Hz, 4H), 2,74 (s, 3H), 2,63 (t,  $J = 4,6$  Hz, 4H), 2,38 (s, 3H).  
Análisis calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_5\text{S}$  (417,452): C, 57,54; H, 4,35; N, 16,78. Encontrado:

5 C. 57,75; H, 4,76; N, 15,98. Rendimiento = 29%.

### EJEMPLO 34

2-(1,3-Benzodioxol-5-il)-5-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)tieno[2,3-d]pirimidin-6-  
10 carbonitrilo

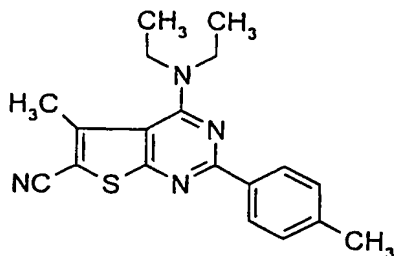


p.f. 196-197 °C; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  8,07 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 6,89 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 6,04 (s, 2H), 3,61 (t,  $J = 4,6$  Hz, 4H), 2,71 (s, 3H), 2,61 (t,  $J = 4,6$  Hz, 4H), 2,37 (s, 3H). Análisis calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$  (393,463): C, 61,05; H, 4,87;

15 N. 17,80. Encontrado: C, 59,92; H, 4,91; N, 17,26. Rendimiento = 43%.

### EJEMPLO 35

4-(Dietilamino)-5-metil-2-(4-metilfenil)tieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

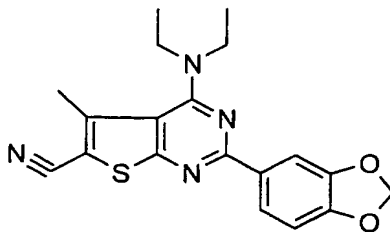


RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  8,33 (d,  $J=8,0$  Hz, 2H), 7,24 (d,  $J=8,0$  Hz, 2H), 3,58 (c,  $J=6,9$  Hz, 4H), 2,69 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 1,22 (t,  $J=6,9$  Hz, 6H); IR (KBr) 3440, 2970, 2928, 2209, 1534, 734  $\text{cm}^{-1}$ .  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{S}$  (336,455). Rendimiento = 32%.

5

### EJEMPLO 36

#### **2-(1,3-Benzodioxol-5-il)-4-(dietilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo**

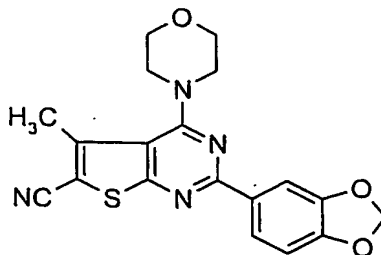


10 p.f. 199-201°C; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  8,06 (d,  $J=8,2$  Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 6,88 (d,  $J=8,2$  Hz, 1H), 6,02 (s, 2H), 3,58 (c,  $J=6,9$  Hz, 4H), 2,67 (s, 3H), 1,22 (t,  $J=6,9$  Hz, 6H); IR (KBr) 3440, 2972, 2901, 2205, 1531, 1445, 1035, 928, 737  $\text{cm}^{-1}$ . Análisis calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$  (366,438): C, 62,28; H, 4,95; N, 15,29. Encontrado: C, 63,84; H, 5,67; N, 14,28. Rendimiento = 17%.

15

### EJEMPLO 37

#### **2-(1,3-Benzodioxol-5-il)-5-metil-4-morfolin-4-iltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo**

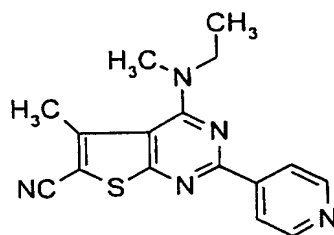


20

- p.f.: 197-198°C; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  8.07 (dd,  $J=8.24$  y  $1.65$  Hz, 1H), 7.92 (d,  $J=1.65$  Hz, 1H), 6.89 (d,  $J=8.24$  Hz, 1H), 6.03 (s, 2H), 3.90-3.87 (m, 4H), 3.59-3.50 (m, 4H), 2.71 (s, 3H); IR (KBr) 3445, 2960, 2901, 2858, 2207, 1376, 1358, 1324, 1257, 1231, 1178, 1149, 1111, 1066, 917, 878, 862, 827, 811, 789, 738, 713  $\text{cm}^{-1}$ . Análisis calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$  (380.422): C, 59.99; H, 4.24; N, 14.73. Encontrado: C, 58.82; H, 4.20; N, 14.25. Rendimiento = 57%.

### EJEMPLO 38

- 10 **4-[Etil(metil)amino]-5-metil-2-piridin-4-iltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo**

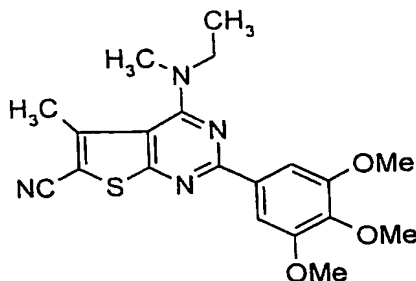


- p.f. 162-164 °C; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  8.75 (d,  $J = 6.2$  Hz, 2H), 8.28 (d,  $J = 6.2$  Hz, 2H), 3.70 (c,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 3.9 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 1.35 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H); IR (KBr) 2970, 2212, 1599, 1539, 1381, 1181, 1024  $\text{cm}^{-1}$ . Análisis calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{S}$  (309.390): C, 62.11; H, 4.89; N, 22.64. Encontrado: C, 61.46; H, 4.83; N, 21.87. Rendimiento = 55%.

### EJEMPLO 39

20

- 4-[Etil(metil)amino]-5-metil-2-(3,4,5-trimetoxifenil)tieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo**



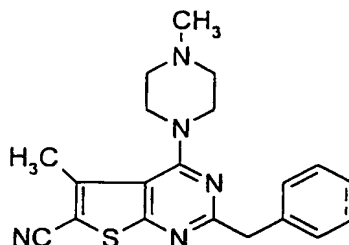
- p.f. 163-164 °C; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  7.78 (s, 2H), 3.99 (s, 6H), 3.93 (s, 3H), 3.67 (c,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 1.35 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H); IR (KBr) 2937,

2210. 1537. 1391. 1127  $\text{cm}^{-1}$ . Análisis calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$  (398,480): C, 60,28; H, 5,56; N, 14,06. Encontrado: C, 59,98; H, 5,43; N, 13,95. Rendimiento = 55%.

#### EJEMPLO 40

5

#### **2-Bencil-5-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)tieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo**

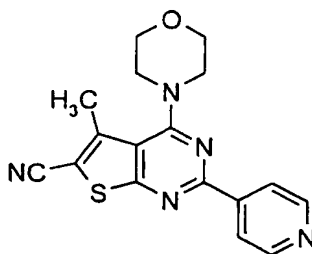


10 Aceite; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  7,42-7,24 (m, 5H), 4,17 (s, 2H), 3,53 (t,  $J = 4,6$  Hz, 4H), 2,67 (s, 3H), 2,53 (t,  $J = 4,6$  Hz, 4H), 2,34 (s, 3H); IR (KBr) 2934, 2212, 1532, 1261. 1140  $\text{cm}^{-1}$ . Análisis calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{S}$  (363,480): C, 66,09; H, 5,82; N, 19,27. Encontrado: C, 64,48; H, 5,90; N, 19,51. Rendimiento = 81%.

#### EJEMPLO 41

15

#### **5-Metil-4-morfolin-4-il-2-piridin-4-iltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo**

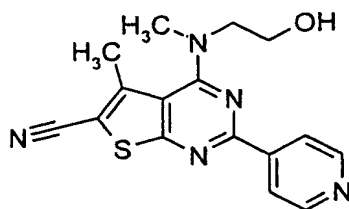


20 p.f. > 250°C: RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  8,75 (d,  $J=5,51$  Hz, 2H), 8,27 (d,  $J=5,51$  Hz, 2H), 3,92-3,88 (m, 4H), 3,66-3,62 (m, 4H), 2,74 (s, 3H); IR (KBr) 3434, 2950, 2922, 2852, 2210. 1448. 1427, 1401, 1379, 1367, 1324, 1301, 1242, 1181, 1110, 1053, 1011, 984, 916. 869, 846, 789  $\text{cm}^{-1}$ . Análisis calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{OS}$  (337,400): C, 60,52; H, 4,48; N, 20,76. Encontrado: C, 58,97; H, 4,50; N, 20,05. Rendimiento = 53%.

25

### EJEMPLO 42

#### 4-[(2-Hidroxietil)(metil)amino]-5-metil-2-piridin-4-iltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

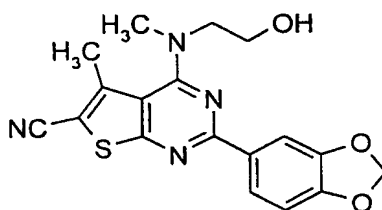


5 p.f. 194-195 °C; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  8,73 (d,  $J=6,15$  Hz, 2H), 8,30 (d,  $J=6,15$  Hz, 2H), 3,64-3,57 (m, 2H), 3,53-3,48 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 2,76 (s, 3H); IR (KBr) 3279, 2215, 1601, 1566, 1534, 1518, 1492, 1439, 1400, 1371, 1331, 1270, 1155, 1123, 1069, 1038, 1000, 845, 795, 748, 702, 672  $\text{cm}^{-1}$ . Análisis calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{OS}$  (325,389): C, 59,06; H, 4,65; N, 21,52. Encontrado: C, 48,32; H, 4,02; N, 21,90. Rendimiento = 40%.

10

### EJEMPLO 43

#### 2-(1,3-Benzodioxol-5-il)-4-[(2-hidroxietil)(metil)amino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo



15 p.f. 195-197 °C; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  7,99 (dd,  $J=8,24$  y  $1,65$  Hz, 1H), 7,86 (d,  $J=1,65$  Hz, 1H), 6,89 (d,  $J=8,24$  Hz, 1H), 6,02 (s, 2H), 4,01-3,97 (m, 2H), 3,91-3,87 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 2,71 (s, 3H); IR (KBr) 3548, 3426, 2901, 2206, 1735, 1625, 1539, 1501, 1444, 1404, 1377, 1363, 1343, 1324, 1249, 1192, 1109, 1076, 1059, 1032, 1009, 953, 933, 914, 878, 833, 812, 792, 738, 713  $\text{cm}^{-1}$ . Análisis calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$  (368,411): C, 58,68; H, 4,38; N, 15,21. Encontrado: C, 57,66; H, 4,56; N, 15,01. Rendimiento = 39%.

20

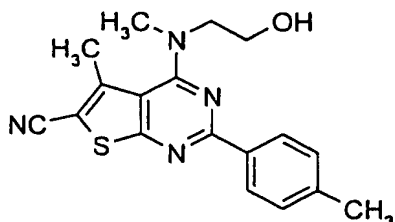
25



#### EJEMPLO 44

##### 4-[(2-Hidroxietil)(metil)amino]-5-metil-2-(4-metilfenil)tieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

5

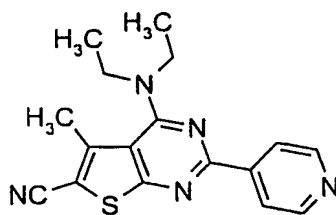


RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  8,35 (d,  $J=8,24$  Hz, 2H), 7,49 (d,  $J=8,24$  Hz, 2H), 4,00-3,97 (m, 2H), 3,91-3,88 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 2,40 (s, 3H); IR (KBr) 3457, 3413, 2960, 2921, 2211, 1670, 1610, 1535, 1495, 1436, 1408, 1391, 1375, 1331, 1302, 1173, 1125, 1050, 1028, 1005, 835, 788, 736, 692  $\text{cm}^{-1}$ . Análisis calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{OS}$  (338,428): C, 63,88; H, 5,36; N, 16,56. Encontrado: C, 62,71; H, 5,68; N, 16,26. Rendimiento = 42%.

#### EJEMPLO 45

15

##### 4-(Dietilamino)-5-metil-2-piridin-4-iltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

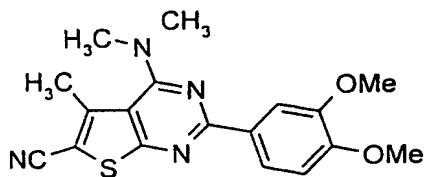


P.f.: 169-171  $^{\circ}\text{C}$ ; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  8,75 (d,  $J=6,0$  Hz, 2H); 8,26 (d,  $J=6,0$  Hz, 2H), 3,63 (c,  $J=7,1$  Hz, 4H), 2,70 (s, 3H), 1,25 (t,  $J=7,1$  Hz, 6H); IR (KBr) 3423, 2924, 2212, 1597, 1535, 842, 785  $\text{cm}^{-1}$ . Análisis calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{S}$  (323,417): C, 63,13; H, 5,30; N, 21,65. Encontrado: C, 63,97; H, 5,40; N, 21,47. Rendimiento = 8%.

#### EJEMPLO 46

25

##### 2-(3,4-Dimetoxifenil)-4-(dimetilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

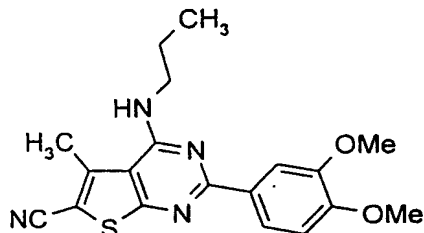


p.f. 198-200 °C; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  8,10 (d,  $J=8,4$  Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 6,93 (d,  $J=8,4$  Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,17 (s, 6H), 2,71 (s, 3H); IR (KBr) 3440, 2110, 1667, 1602, 1456, 1024, 790  $\text{cm}^{-1}$ .  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$  (354,427). Rendimiento =

5 12%.

#### EJEMPLO 47

##### **2-(3,4-Dimetoxifenil)-5-metil-4-(propilamino)tieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo**

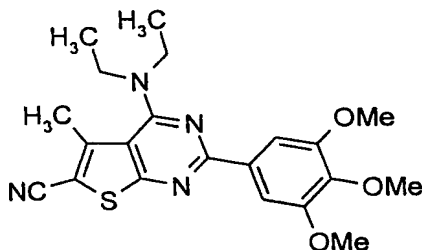


p.f. 179-181 °C; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  8,09 (d,  $J=8,4$  Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 6,94 (d,  $J=8,4$  Hz, 1H), 5,53 (s ancho, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,95 (s 3H), 3,62-3,74 (m, 2H), 2,77 (s, 3H), 1,72-1,85 (m, 2H), 1,06 (t,  $J=7,4$  Hz, 3H); IR (KBr) 3440, 2926, 2204, 1671, 1556, 1269, 785  $\text{cm}^{-1}$ . Análisis calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$  (368,454): C, 61,94; H, 5,47; N,

15 15,21. Encontrado: C, 60,97; H, 6,00; N, 15,11. Rendimiento = 6%.

#### EJEMPLO 48

##### **4-(Dietilamino)-5-metil-2-(3,4,5-trimetoxifenil)tieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo**



RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  7,76 (s, 2H), 3,97 (s, 6H), 3,91 (s, 3H), 3,59 (c,  $J=7,1$  Hz, 4H), 2,70 (s, 3H), 1,25 (t,  $J=7,1$  Hz, 6H); IR (KBr) 3438, 2962, 2936, 2210, 1737, 1531,

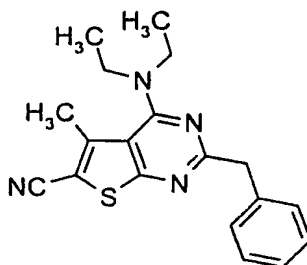
20

1127. 858. 713  $\text{cm}^{-1}$ . Análisis calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$  (412,506): C, 61,14; H, 5,86; N, 13,58. Encontrado: C, 61,00; H, 6,44; N, 13,92. Rendimiento = 33%.

### EJEMPLO 49

5

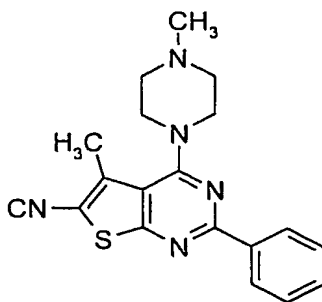
#### **2-Bencil-4-(dietilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo**



RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  7,17-7,38 (m, 5H), 4,13 (s, 2H), 3,51 (c,  $J=6,9$  Hz, 4H),  
10 2,62 (s, 3H), 1,12 (t,  $J=6,9$  Hz, 6H), IR (KBr) 3369, 1727, 1534, 1494, 794  $\text{cm}^{-1}$ .  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{S}$   
(336,455). Rendimiento = 12%.

### EJEMPLO 50

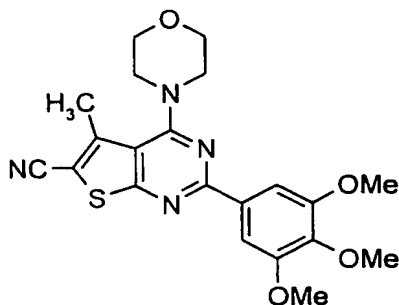
#### **15 5-Metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-feniltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo**



p.f. 223-225  $^{\circ}\text{C}$ ; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  8,48-8,40 (m, 3H), 7,49-7,46 (m, 3H),  
3,69-3,63 (m, 4H), 2,72 (s, 3H), 2,66-2,62 (m, 4H), 2,38 (s, 3H); IR (KBr) 3416, 2969,  
20 2921, 2212, 1532, 1445, 1402, 1377, 1360, 1326, 1298, 1172, 1141, 1063, 1027, 998,  
861, 772, 705, 691, 680, 661  $\text{cm}^{-1}$ . Análisis calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{S}$  (349,454): C, 65,30;  
H, 5,48; N, 20,04. Encontrado: C, 62,32; H, 5,27; N, 20,75. Rendimiento = 42%.

### EJEMPLO 51

#### **5-Metil-4-morfolin-4-il-2-(3,4,5-trimetoxifenil)tieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo**

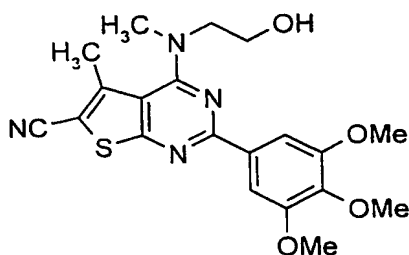


- 5 p.f. >250 °C; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  7,76 (s, 2H), 3,97 (s, 6H), 3,92 (s, 3H), 3,91-3,88 (m, 4H), 3,59-3,56 (m, 4H), 2,73 (s, 3H); IR (KBr) 3391, 2922, 2846, 2359, 2209, 1592, 1291, 1225, 1156, 986, 792, 733  $\text{cm}^{-1}$ . Análisis calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$  (426,490): C, 59,14; H, 5,20; N, 13,14. Encontrado: C, 56,47; H, 5,96; N, 13,72. Rendimiento = 55%.

10

### EJEMPLO 52

#### **4-[(2-Hidroxietil)metilamino]-5-metil-2-(3,4,5-trimetoxifenil)tieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo**

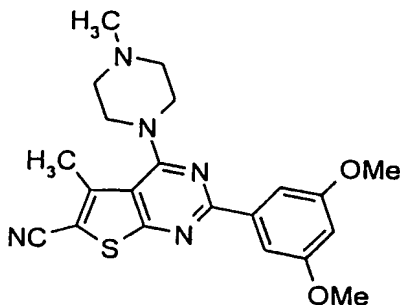


15

- p.f. 164-166 °C; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  7,68 (s, 2H), 3,99 (t,  $J=4,64$  Hz, 2H), 3,96 (s, 6H), 3,90 (s, 3H), 3,88 (t,  $J=4,64$  Hz, 2H), 2,72 (s, 3H); IR (KBr) 3513, 2935, 2210, 2203, 1692, 1591, 1538, 1501, 1463, 1391, 1224, 1004, 925, 789, 717  $\text{cm}^{-1}$ . Análisis calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$  (414,479): C, 57,96; H, 5,35; N, 13,52. Encontrado: C, 58,96; H, 5,96; N, 13,72. Rendimiento = 19%.
- 20

### EJEMPLO 53

**2-(3,5-Dimetoxifenil)-5-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)tieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo**



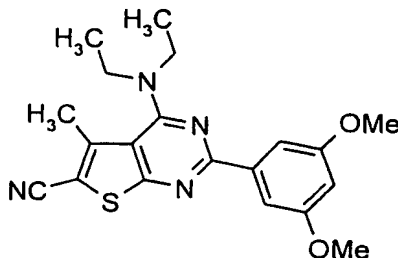
5

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  7,64 (s, 2H), 6,59 (d, 1H), 3,87 (s, 6H), 3,61 (s ancho, 4H), 2,71 (s, 3H), 2,59 (s ancho, 4H), 2,34 (s, 3H); IR (KBr) 3440, 2938, 2210, 1740, 1591, 1534, 1150, 792  $\text{cm}^{-1}$ . Análisis calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$  (409,506): C, 61,59; H, 5,66; N, 17,10. Encontrado: C, 61,05; H, 5,78; N, 17,78. Rendimiento = 42%.

10

### EJEMPLO 54

**4-Dietilamino-2-(3,5-dimetoxifenil)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo**



15

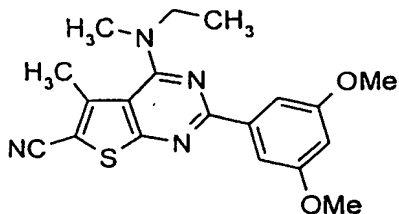
RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  7,64 (s,  $J=2,3$  Hz, 2H), 6,58 (t,  $J=2,3$  Hz, 1H), 3,87 (s, 6H), 3,59 (c,  $J=6,9$  Hz, 4H), 2,69 (s, 3H), 1,23 (t,  $J=6,9$  Hz, 6H); IR (KBr) 3399, 2976, 2934, 2211, 1522, 1442, 1199, 1067, 738  $\text{cm}^{-1}$ . Análisis calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$  (382,480): C, 62,80; H, 5,80; N, 14,65. Encontrado: C, 62,36; H, 5,87; N, 14,82.

20

Rendimiento = 44%.

### EJEMPLO 55

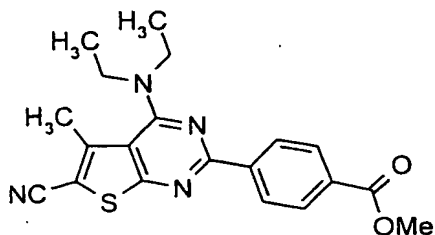
**2-(3,5-Dimetoxifenil)-4-(etilmetilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo**



p.f. 145-148°C; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  7,65 (d,  $J=2,34$  Hz 2H), 6,59 (t,  $J=2,34$  Hz, 1H), 3,88 (s, 6H), 3,64 (dd,  $J=7,04$  Hz, 4,07 Hz, 2H, ), 3,14 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 1,31 (t,  $J=7,04$  Hz, 3H); IR (NaCl) 2210, 1521, 1497, 1442, 1391, 1202, 1064  $\text{cm}^{-1}$ . Análisis  
5 calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$  (368,454): C, 61,94; H, 5,47; N, 15,21. Encontrado: C, 61,04; H, 5,64; N, 15,85. Rendimiento = 50%.

#### EJEMPLO 56

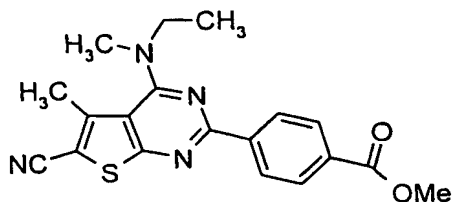
10 Éster metílico del ácido 4-(6-ciano-4-dietilamino-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-2-il)-benzoico



RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  8,49 (d,  $J=8,2$  Hz, 2H), 8,11 (d,  $J=8,2$  Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,63 (c,  $J=7,2$  Hz, 4H), 2,71 (s, 3H), 1,25 (t,  $J=7,2$  Hz, 6H). IR (KBr) 3393, 3295,  
15 2213, 1714, 1531, 1274, 1017, 717  $\text{cm}^{-1}$ . Análisis calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$  (380,465): C, 63,14; H, 5,30; N, 14,73. Encontrado: C, 60,89; H, 5,47; N, 14,39. Rendimiento = 24%.

#### EJEMPLO 57

20 Éster metílico del ácido 4-[6-ciano-4-(etilmetilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-2-il]benzoico

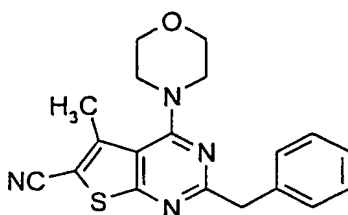


p.f. 125-128 °C; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  8,51 (d,  $J=8,35$  Hz, 2H), 8,10 (d,  $J=8,35$  Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,67 (dd,  $J=14,22$  Hz, 7,18 Hz, 2H), 3,16 (s, 3H), 1,35 (t,  $J=14,22$  Hz, 3H); IR (KBr) 2211, 1721, 1643, 1536, 1496, 1277, 1103, 1015, 719  $\text{cm}^{-1}$ . Análisis calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$  (366,438): C, 62,28; H, 4,95; N, 15,29. Encontrado: C, 59,28; H, 5,13; N, 15,22. Rendimiento = 57%.

### EJEMPLO 58

#### 2-Bencil-5-metil-4-morfolin-4-il-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

10



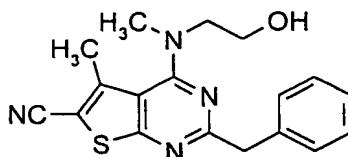
p.f. 88-90°C; RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  7,38-7,35 (m, 2H), 7,30-7,25 (m, 2H), 7,22-7,17 (m, 1H), 4,16 (s, 2H), 3,80-3,76 (m, 4H), 3,51-3,47 (m, 4H), 2,65 (s, 3H); IR (KBr) 3385, 3061, 3028, 2963, 2498, 1532, 1298, 1093, 997, 861, 798, 696  $\text{cm}^{-1}$ . Análisis calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{OS}$  (350,439): C, 65,12; H, 5,18; N, 15,99. Encontrado: C, 63,16; H, 5,47; N, 15,39. Rendimiento = 59%.

15

### EJEMPLO 59

#### 2-Bencil-4-[(2-hidroxietil)metilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

20



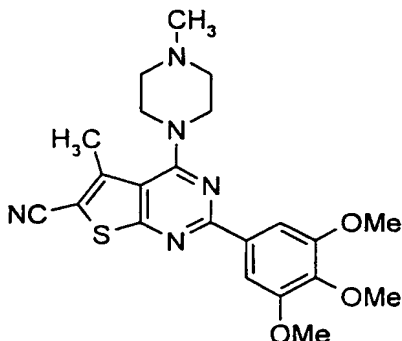
RMN de  $^1\text{H}$   $\delta$  7,42-7,30 (m, 4H), 7,27-7,23 (m, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,89 (t,  $J=4,64$  Hz, 2H), 3,76 (t,  $J=4,64$  Hz, 2H), 3,19 (s, 3H), 2,69 (s, 3H); IR (KBr) 3401, 3085, 3028, 2924, 1503, 1257, 1074, 1029, 800, 784, 695  $\text{cm}^{-1}$ . Análisis calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{OS}$  (338,428): C, 63,88; H, 5,36; N, 16,56. Encontrado: C, 63,32; H, 5,05; N, 16,55. Rendimiento = 43%.

25

### EJEMPLO 60

#### **5-Metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)tieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo**

5



RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  7,77 (s, 2H), 3,98 (s, 6H), 3,92 (s, 3H), 3,65-3,62 (m, 4H), 2,73 (s, 3H), 2,68-2,63 (m, 4H), 2,39 (s, 3H); IR (KBr) 3384, 2925, 2851, 2360, 1733, 1590, 1507, 1259, 1124, 998, 779  $\text{cm}^{-1}$ .  $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$  (439,532). Rendimiento = 75%.

10

### EJEMPLOS DE COMPOSICIONES

#### **EJEMPLO DE COMPOSICIÓN 1**

##### **Preparación de comprimidos**

15

##### **Formulación:**

Compuesto de la presente invención	5,0 mg
Lactosa	113,6 mg
20 Celulosa microcristalina	28,4 mg
Anhídrido silícico ligero	1,5 mg
Estearato de magnesio	1,5 mg

Usando un mezclador, se mezclan 15 g del compuesto de la presente invención con 340,8 g de lactosa y 85,2 g de celulosa microcristalina. La mezcla se somete a moldeo por compresión usando un compactador de cilindros que produce un material comprimido en forma copos. El material comprimido en forma de copos se pulveriza usando un molino de bolas y el material pulverizado se tamiza a través de un tamiz de malla 20. Se

25



añaden una porción de 4,5 g de anhídrido silícico ligero y 4,5 g de estearato de magnesio al material tamizado y se mezclan. El producto mezclado se somete a una máquina de preparación de comprimidos dotada con un sistema de matriz/punzón de 7,5 mm de diámetro, obteniendo de este modo 3.000 comprimidos que pesan 150 mg cada uno.

5

## EJEMPLO DE COMPOSICIÓN 2

### Preparación de comprimidos recubiertos

Formulación:

10	Compuesto de la presente invención	5,0 mg
	Lactosa	95,2 mg
	Almidón de maíz	40,8 mg
	Polivinilpirrolidona K25	7,5 mg
	Estearato de magnesio	1,5 mg
15	Hidroxipropilcelulosa	2,3 mg
	Polietilenglicol 6000	0,4 mg
	Dióxido de titanio	1,1 mg
	Talco purificado	0,7 mg

- 20 Usando un granulador de lecho fluidizado, se mezclan 15 g del compuesto de la presente invención con 285,6 g de lactosa y 122,4 g de almidón de maíz. Por separado, se disuelven 22,5 g de polivinilpirrolidona en 127,5 g de agua para preparar una solución aglomerante. Usando un granulador de lecho fluidizado, se pulveriza la solución aglomerante sobre la mezcla anterior dando un granulado. Se añade una porción de 4,5 g
- 25 de estearato de magnesio al granulado obtenido y se mezcla. La mezcla obtenida se somete a una máquina de preparación de comprimidos dotada de un sistema de matriz/punzón biconcavo de 6,5 mm de diámetro, obteniendo de este modo 3.000 comprimidos que pesan 150 mg cada uno.
- 30 Por separado, se prepara una solución de recubrimiento suspendiendo 6,9 g de hidroxipropilmetilcelulosa 2910, 1,2 g de polietilenglicol 6000, 3,3 g de dióxido de titanio y 2,1 g de talco purificado en 72,6 g de agua. Usando un High Coated, se recubren los 3.000 comprimidos preparados antes con la solución de recubrimiento dando los comprimidos con un recubrimiento pelicular que pesan cada uno 154,5 mg.

### EJEMPLO DE COMPOSICIÓN 3

#### Preparación de cápsulas

5 Formulación:

Compuesto de la presente invención	5,0 mg
Lactosa monohidratada	200 mg
Dióxido de silicio coloidal	2 mg
Almidón de maíz	20 mg

10	Estearato de magnesio	4 mg
----	-----------------------	------

Se mezclan 25 g de compuesto activo, 1 kg de lactosa monohidratada, 10 g de dióxido de silicio coloidal, 100 g de almidón de maíz y 20 g de estearato de magnesio. La mezcla se tamiza a través de un tamiz de malla 60 y luego se llena en 5.000 cápsulas de gelatina.

15

### EJEMPLO DE COMPOSICIÓN 4

#### Preparación de una crema

20 Formulación:

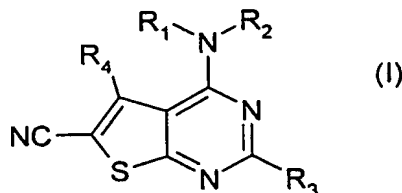
Compuesto de la presente invención	1%
Alcohol cetílico	3%
Alcohol estearílico	4%
Monoestearato de glicerilo	4%
25 Monoestearato de sorbitán	0,8%
Monoestearato de sorbitán POE	0,8%
Vaselina líquida	5%
Metilparabeno	0,18%
Propilparabeno	0,02%
30 Glicerina	15%
Agua purificada, c.s.p.	100%

Se prepara una crema en forma de emulsión de aceite en agua con los ingredientes citados anteriormente usando procedimientos convencionales.

35

REIVINDICACIONES:

1) Un compuesto de fórmula (I):



15 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que

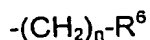
- $R_1$  y  $R_2$  bien

(a) representan independientemente :

(i) un átomo de hidrógeno

20 (ii) un grupo seleccionado de un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos hidroxilo, alcoxi, arilo, alquiltio, hidroxycarbonilo, alcóxicarbonilo, mono- o di-alquilaminoacilo, oxo, amino, mono- o di-alquilamino;

25 (iii) un grupo de fórmula



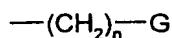
30 en la que n es un número entero de 0 a 4 y  $R^6$  representa un grupo cicloalquilo o cicloalquenilo

o bien

35 (b)  $R_1$  y  $R_2$  forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo de 3 a 8 miembros que comprende de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, estando dicho anillo saturado o insaturado y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos alquilo, hidroxilo, alcoxi, acilo, hidroxycarbonilo, alcóxicarbonilo, alquilenodioxo, amino, mono- o di-alquilamino, mono- o di-alquilaminoacilo, nitro, ciano o trifluorometilo;

40

- R<sub>3</sub> es un grupo de fórmula



en la que n es un número entero de 0 a 4 y G representa un grupo arilo o heteroarilo monocíclico o bicíclico que comprende de cero a cuatro heteroátomos, estando dicho grupo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de:

- (i) átomos de halógeno;
- (ii) grupos alquilo y alquileo, que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno; y
- (iii) grupos fenilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi, alquilenodioxo, arilo, alquiltio, amino, mono- o di-alquilamino, acilamino, nitro, acilo, hidroxycarbonilo, alcóxicarbonilo, ciano, difluorometoxi o trifluorometoxi;

- R<sub>4</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo o arilo

2) Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> bien:

- (a) representan independientemente átomos de hidrógeno, grupos seleccionados de grupos alquilo, alquileo o alquino que tienen de 1 a 4 átomos de carbono y que están opcionalmente sustituidos con un grupo hidroxilo o grupo cicloalquilo que tienen de 3 a 6 átomos de carbono;

o bien

- (b) R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo de 4 a 6 miembros que comprende de 1 a 2 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, estando dicho anillo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> que están a su vez no sustituidos o sustituidos por uno o más grupos hidroxilo;

3) Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en las que R<sub>1</sub> bien:

- (a) representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono; o

(b) forma junto con  $R_2$  y el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo de 4 a 6 miembros que incluye 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno y oxígeno, estando el anillo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre grupos alquilo y grupos acilo.

5

4) Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en las que  $R_1$  representa:

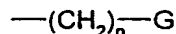
(a) representa un grupo seleccionado entre grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, hidroxialquilo y dialquilamino; o

10

(b) forma junto con  $R_1$  y el átomo de nitrógeno al que están ambos unidos un anillo de 4 a 6 miembros que incluye 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno y oxígeno, estando el anillo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre grupos alquilo o acilo;

15

5) Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que  $R_3$  representa un grupo de fórmula



20

en la que n es un número entero de 0 a 4 y G representa un grupo arilo o heteroarilo monocíclico que comprende de cero a un heteroátomo, estando dicho grupo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de:

25

(i) átomos de halógeno;

(ii) grupos alquilo  $C_1-C_8$  no sustituidos, grupos alcoxi  $C_1-C_8$  no sustituidos, alquilenodioxi, nitro, trifluorometilo y grupos alcoxycarbonilo no sustituidos que tienen una parte alquilo  $C_1-C_8$ .

30

6) Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que  $R_4$  es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo  $C_1-C_8$  no sustituido o un grupo arilo  $C_5-C_{14}$  no sustituido.

7) Un compuesto según cualquiera de la reivindicación 6, en el que  $R_4$  representa un grupo alquilo  $C_1-C_4$  no sustituido.

- 8) Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R<sub>3</sub> representa un grupo seleccionado de grupos fenilo, piridilo o bencilo que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de:

5

- (i) átomos de halógeno;
- (ii) grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> no sustituidos, grupos alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> no sustituidos, grupos alquilenodioxo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> no sustituidos, nitro, trifluorometilo y alcóxicarbonilo no sustituidos cuya parte alquímica tiene entre 1 y 8 átomos de carbono;

10

- 9) Un compuesto según la reivindicación 1, que es uno de:

15

4-(4-Etilpiperazin-1-il)-5-metil-2-feniltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

4-(4-Etilpiperazin-1-il)-2-(4-metoxifenil)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

4-(Dietilamino)-5-metil-2-feniltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

20

5-Metil-2-fenil-4-piperidin-1-iltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

5-Metil-2-(4-nitrofenil)-4-piperidin-1-iltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

25

2-(4-Metoxifenil)-5-metil-4-piperidin-1-iltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

5-Metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(4-nitrofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

5-Metil-2-fenil-4-piperazin-1-iltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

30

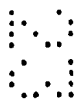



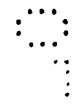

2-(4-Metoxifenil)-5-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)tieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

4-(Dietilamino)-2-(4-metoxifenil)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

35

2-(4-Metoxifenil)-5-metil-4-pirrolidin-1-iltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo



	2-(4-Metoxifenil)-5-metil-4-piperazin-1-iltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo	
	5-Metil-2-(4-nitrofenil)-4-piperazin-1-iltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo	
5	4-(Dibutilamino)-2-(4-metoxifenil)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo	
	2-(4-Clorofenil)-5-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)tieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo	
	2-(3,4-Dimetoxifenil)-5-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)tieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo	
10	4-[Etil(metil)amino]-2-(4-metoxifenil)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo	
	4-(Dietilamino)-5-metil-2-(4-nitrofenil)tieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo	
15	2-(4-Clorofenil)-4-(dietilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo	
	4-(Dietilamino)-2-(3,4-dimetoxifenil)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo	
	4-(Dimetilamino)-2-(4-metoxifenil)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo	
20	2-(4-Metoxifenil)-5-metil-4-morfolin-4-iltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo	
	2-(4-Clorofenil)-5-metil-4-morfolin-4-iltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo	
25	2-(4-Metoxifenil)-5-metil-4-[metil(prop-2-inil)amino]tieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo	
	4-[(2-Hidroxietyl)(metil)amino]-2-(4-metoxifenil)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo	
30	2-(3,4-Dimetoxifenil)-4-[etil(metil)amino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo	
	5-Metil-2-(4-metilfenil)-4-(4-metilpiperazin-1-il)tieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo	
	4-(Dietilamino)-5-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]tieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo	
35		

- 4-[Alil(metil)amino]-2-(4-metoxifenil)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo
- 2-(3,4-Dimetoxifenil)-4-[(2-hidroxietil)(metil)amino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo
- 5 2-(3,4-Dimetoxifenil)-5-metil-4-morfolin-4-iltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo
- 5-Metil-2-(4-metilfenil)-4-morfolin-4-iltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo
- 10 5-Metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-[4-(trifluorometil)fenil]tieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo
- 2-(1,3-Benzodioxol-5-il)-5-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)tieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo
- 15 4-(Dietilamino)-5-metil-2-(4-metilfenil)tieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo
- 2-(1,3-Benzodioxol-5-il)-4-(dietilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo
- 20 2-(1,3-Benzodioxol-5-il)-5-metil-4-morfolin-4-iltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo
- 4-[Etil(metil)amino]-5-metil-2-piridin-4-iltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo
- 4-[Etil(metil)amino]-5-metil-2-(3,4,5-trimetoxifenil)tieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo
- 25 2-Bencil-5-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)tieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo
- 5-Metil-4-morfolin-4-il-2-piridin-4-iltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo
- 30 4-[(2-Hidroxietil)(metil)amino]-5-metil-2-piridin-4-iltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo
- 2-(1,3-Benzodioxol-5-il)-4-[(2-hidroxietil)(metil)amino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo
- 35 4-[(2-Hidroxietil)(metil)amino]-5-metil-2-(4-metilfenil)tieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo



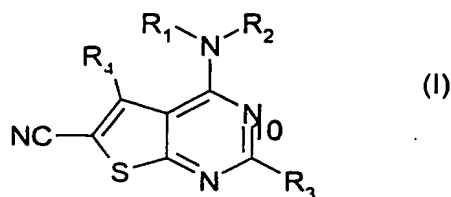
- 4-(Dietilamino)-5-metil-2-piridin-4-iltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo
- 2-(3,4-Dimetoxifenil)-4-(dimetilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo
- 5 2-(3,4-Dimetoxifenil)-5-metil-4-(propilamino)tieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo
- 4-(Dietilamino)-5-metil-2-(3,4,5-trimetoxifenil)tieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo
- 10 2-Bencil-4-(dietilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo
- 5-Metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-feniltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo
- 5-Metil-4-morfolin-4-il-2-(3,4,5-trimetoxifenil)tieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo
- 15 4-[(2-Hidroxietil)metilamino]-5-metil-2-(3,4,5-trimetoxifenil)tieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo
- 2-(3,5-Dimetoxifenil)-5-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)tieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo
- 20 4-Dietilamino-2-(3,5-dimetoxifenil)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo
- 2-(3,5-Dimetoxifenil)-4-(etilmetilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo
- 25 Éster metílico del ácido 4-(6-Ciano-4-dietilamino-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-2-il)benzoico
- Éster metílico del ácido 4-[6-ciano-4-(etilmetilamino)-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-2-il]benzoico
- 30 2-Bencil-5-metil-4-morfolin-4-il-tieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo
- 2-Bencil-4-[(2-hidroxietil)metilamino]-5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

5-Metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)tieno[2,3-d]pirimidin-6-carbonitrilo

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

5

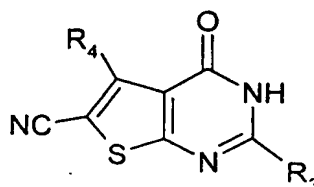
10) Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula:



en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, comprendiendo dicho procedimiento:

15

(a) hacer reaccionar la tienopirimidinona de formula (VI)



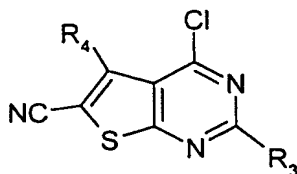
(VI)

con un agente de cloración

(b) eliminar el exceso de agente de cloración después de enfriar

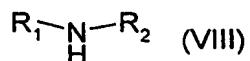
(c) opcionalmente aislar la clorotienopirimidina de fórmula (VII)

20



(VII)

(d) hacer reaccionar la clorotienopirimidina de fórmula (VII) con una amina (VIII)



en la que  $R_1$  y  $R_2$  son como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en una atmósfera cerrada a temperaturas que varían de 40°C a 120°C.

- 5 11) Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para usar en el tratamiento de un estado patológico o enfermedad que es susceptible de ser mejorado mediante la inhibición de PDE7.
- 10 12) Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 mezclado con un diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 15 13) Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un estado patológico o enfermedad que es susceptible de ser mejorado mediante la inhibición de PDE7.
- 14) Uso según la reivindicación 13, en el que el medicamento es para usar en el tratamiento o prevención de enfermedades inmunes mediadas por linfocitos T y enfermedades de las vías respiratorias.
- 20 15) Uso según la reivindicación 13, en el que el medicamento es para usar en el tratamiento o prevención de un trastorno que es asma, dermatitis atópica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad de Crohn, diabetes tipo I y tipo II, leucemia linfóide y otras formas de cáncer, esclerosis múltiple, rechazo de aloinjerto tras trasplante de órganos, psoriasis, artritis reumatoide y colitis ulcerosa.
- 25 16) Un procedimiento para tratar un sujeto que padece un estado patológico o enfermedad que es susceptible de ser mejorado mediante la inhibición de PDE7, comprendiendo dicho procedimiento administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.
- 30 17) Un procedimiento según la reivindicación 16, en el que el estado patológico o enfermedad es asma, dermatitis atópica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad de Crohn, diabetes tipo I y tipo II, leucemia linfóide y otras formas de cáncer, esclerosis múltiple, rechazo de aloinjerto tras trasplante de órganos, psoriasis, artritis reumatoide y colitis ulcerosa.
- 35

18) Un producto de combinación que comprende:

- 5      a) un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9; y
- b) otro compuesto seleccionado de (a) inhibidores de PDE4, (b) antagonistas de  
         receptores de adenosina  $A_{2A}$ , (c) antiinflamatorios no esteroides (AINEs), (d)  
         inhibidores de COX-2, (e) inhibidores del factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) y (f)  
         esteroides
- para el uso simultáneo, por separado o secuencial.

8

7

6

5

4

PCT Application  
PCT/EP2004/000584

